

República Dominicana
Universidad Nacional Pedro Henríquez Ureña
Facultad de Ciencias de la Salud
Escuela de Medicina
Instituto Oncológico Dr. Heriberto Pieter
Residencia de Cirugía Oncológica

PERFIL INMUNOHISTOQUIMICO DEL CANCER DE MAMA EN MUJERES
TRATADAS EN EL INSTITUTO ONCOLOGICO Y ESPECIALIDADES DEL
NORDESTE, SAN FRANCISCO DE MACORIS, PROV. DUARTE, REPÚBLICA
DOMINICANA, MAYO 2015-MAYO 2020



Tesis de pos grado para optar por el título de especialista en:

CIRUGIA ONCOLOGICA

Sustentante:

Dr. Eduard R. Valdez

Asesores:

Dr. Héctor Ramírez Martínez Pimentel

Dra. Claridania Rodríguez Berroa

Los conceptos emitidos en la presente tesis de pos grado son de la exclusiva responsabilidad de la sustentante del mismo.

Distrito Nacional: 2020

CONTENIDO

Resumen	
Abstract	
I. Introducción	1
I.1. Antecedentes	2
I.2. Justificación.	5
II. Planteamiento del problema	7
III. Objetivos	8
III.1. General	8
III.2. Específicos	8
IV. Marco teórico	
IV.1. Historia natural de los pacientes neoplásico	9
IV.2. Incidencia-prevalencia.	9
IV.3. Etiología	11
IV.4. Patogenia	14
IV.5. Clasificación histológica del cáncer de mama	16
IV.5.1. Cáncer de mama no invasivo	16
IV.5.2. Cáncer de mama invasivo	16
IV.5.3. Otros tipos	17
IV.6. Manifestaciones clínicas	17
IV.7. Criterios de diagnóstico y estadificación	18
IV.8. Perfil Inmunohistoquímico	21
IV.9. Clasificación Molecular del Cáncer de Mama	23
IV.9.1. Tipo Normal Like	23
IV.9.2. Tipo Luminal	23
IV.9.3. Tipo HER2	25
IV.10. Mortalidad	26
V. Operacionalización de las variables	28
Vi. Diseño Metodológico	31

VI.2. Demarcación geográfica.	31
VI.3. Universo	31
VI. 4. Muestra	31
VI.5. Criterios de inclusión.	32
VI.6. Criterios de exclusión.	32
VI.7. Instrumento de recolección de datos.	32
VI.8. Procedimiento.	32
VI.9. Tabulación.	32
VI.10. Análisis.	32
VI.11. Aspectos éticos.	33
VII. Resultados	34
VIII. Discusión	52
IX. Conclusiones.	56
X. Recomendaciones	59
XI. Referencias	60
X. Anexos	66
XI.1. Cronograma.	66
XI.2. Instrumentos De Recolección De Datos	67
XI.3. Costos y recursos	68
XI.4. Evaluación	69

RESUMEN

Pérfil inmunohistoquímico del cáncer de mama en mujeres tratadas en el Instituto Oncológico y Especialidades del Nordeste, San Francisco de Macorís, Prov. Duarte, República Dominicana, mayo 2015-mayo 2020.

Dr. Eduard Valdez

Las características clínicas, histológicas del cáncer de mama, es empleada, como elementos importantes para la definición de los diferentes factores pronóstico y de tratamiento de esta enfermedad, no obstante, la identificación de las características inmunohistoquímicas en la citada patología nos permite diferenciar alteraciones genéticas que proporcionan la posibilidad de clasificar el cáncer de mama con mayor precisión en lo que se refiere al pronóstico y efectividad del tratamiento.

Objetivo: Determinar pérfil inmunohistoquímico del cáncer de mama en mujeres tratadas.

Metodología: Se realizó un estudio descriptivo, prospectivo, en el cual se revisaron los expedientes de las pacientes.

Resultados: En el subtipo molecular Luminal A el 46.7%, Luminal B 33.4%, Her2 6.1% y Triple Negativo 13.1%.

Conclusión: El perfil inmunohistoquímico de las pacientes con cáncer de mama es similar al de otros estudios. Más de la mitad, fueron receptores estrogénicos positivos por lo tanto sensibles a manipulación hormonal, un quinto de casos expresan Her3neu, por ende candidatas a recibir tratamiento con anticuerpo monoclonal y un tercio fue triple negativo.

Palabras claves: cáncer de mama, tipo histológico, carcinomas lobulilla, carcinoma ductua

ABSTRACT

Immunohistochemical profile of breast cancer in women treated at the Instituto Oncológico y Especialidades del Nordeste, San Francisco de Macorís, Prov. Duarte, Dominican Republic, May 2015-May 2020.

Dr. Eduard Valdez

The clinical and histological characteristics of breast cancer are used as important elements for the definition of the different prognostic and treatment factors of this disease, however, the identification of the immunohistochemical characteristics in the aforementioned pathology allows us to differentiate genetic alterations that they provide the ability to classify breast cancer with greater precision in terms of prognosis and effectiveness of treatment.

Objective: To determine the immunohistochemical profile of breast cancer in treated women.

Methodology: A descriptive, prospective study was carried out, in which the records of the patients were reviewed.

Results: In the molecular subtype Luminal A 46.7%, Luminal B 33.4%, Her2 6.1% and Triple Negative 13.1%.

Conclusion: The immunohistochemical profile of patients with breast cancer is similar to that of other studies. More than half were estrogen receptor positive and therefore sensitive to hormonal manipulation, a fifth of cases express Her3neu, therefore candidates to receive monoclonal antibody treatment, and a third were triple negative.

Key words: breast cancer, histological type, lobular carcinomas, ductus carcinoma

I. INTRODUCCIÓN

El cáncer de mama ha incrementado su frecuencia en las últimas décadas y es el más común mundialmente; representa el 16 por ciento de todos los cánceres femeninos, y aunque este padecimiento está considerado como una enfermedad del mundo desarrollado, la mayoría de las defunciones se registran en los países en desarrollo.¹

La quimioterapia neoadyuvante (QTN), es decir, previo a la cirugía, es una estrategia de tratamiento aceptada para pacientes con CM localmente avanzado. Este enfoque de tratamiento aumenta las posibilidades de lograr un tratamiento conservador y mejora las tasas de resecabilidad de tumores considerados inicialmente no resecables, permitiendo la evaluación de factores pronósticos y predictivos, de manera dinámica e in vivo.

El alcanzar una respuesta completa posterior a QTN ha sido capaz de predecir pronóstico a largo plazo en varios estudios, y por tanto, es un potencial marcador sustituto de supervivencia; especialmente para tumores considerados triple negativos (TN) o aquellos que sobre-expresan el receptor del factor de crecimiento epidérmico tipo 2 (HER-2).²

El estudio de perfiles genéticos ha permitido determinar los subtipos moleculares de CM. Estos permiten predecir respuesta al tratamiento y evolución de enfermedad.³

La probabilidad de alcanzar respuesta completa está directamente asociada a subtipos moleculares. Después de QTN, tumores considerados basaloides (la mayoría TN) o HER-2 positivos logran mayor RPC que aquellos considerados luminales (estrógenos dependientes). Este último factor, la obtención de RPC, se asocia a mejor supervivencia, que aquellos que no alcanzan tal respuesta.^{4,5} Sin embargo, la implementación de estos perfiles genéticos en la práctica clínica tiene limitaciones, sobre todo en nuestro país, por su alto costo. Por tanto, herramientas patológicas convencionales, como el grado histológico (GH), expresión de Receptores Hormonales y expresión de HER2 pueden ser utilizadas como sustitutos de clasificación de subtipos

I.1. Antecedentes

En lo adelante se consideran algunas de las investigaciones y aportes más importantes en el ambiente científico, referente a los factores inmunohistoquímicos, relacionados al cáncer de mama. En este sentido, se ha realizado una revisión panorámica en los principales centros de educación superior, con el fin de verificar la existencia de algún trabajo de grado o post grado que aborde de forma directa o indirecta el tema objeto de estudio; pudiendo determinar tras esta acción, que, en la actualidad a nivel nacional, no se encuentra registrado ningún estudio con carácter científico que se asemeje al presente.

En el 2006 Carey et al. clasificaron el cáncer de mama por inmunohistoquímica (IHQ) en: luminal A (ER+ y/o PR+ y HER2-), luminal B (ER+ y/o PR+ y HER2+), basal-like (ER-, PR-, HER2-, citoqueratina 5/6 positivo o HER1+), HER2+/ER- (ER-, PR- y HER2+) y sin clasificar cuando fueron negativos para los 5 marcadores (RE, RP, HER2neu, HER1 y citoqueratina 5/6).¹

En el año 2004, la Universidad Complutense de Madrid, Facultad de Medicina, Departamento de Cirugía, publico dentro de sus tesis, una investigación realizada por Louredo Méndez, Ángel Martín, titulada: Valor pronóstico de los factores clínicos e inmunohistoquímicos en la recidiva precoz del carcinoma ductal infiltrante de mama. Teniendo como objetivo: El análisis de la posible asociación entre los diferentes marcadores tumorales moleculares. 2,- La comparación de la capacidad para pronosticar recidivas precoces (36 meses postcirugía). 3,- La valoración de los marcadores tumorales con relación a los parámetros de pronóstico clásicos. 4,- La selección del mejor marcador y/o asociación de marcadores que permitan establecer un valor pronóstico; Louredo Méndez, concluyen desde el punto de vista clínico la estadificación (TNM) y la positividad para el Ki-67 han sido los dos factores que han mostrado utilidad para establecer los grupos pronóstico. El antígeno Ki-67 es el marcador tumoral que mejor predice el desarrollo de enfermedad metastásica precoz, constituyendo el principal marcador de pronóstico en esta serie.³

En la ciudad de La Habana, Cuba en el año 2011, el Instituto Nacional de Oncología y Radiobiología, dio a conocer una tesis titulada: Evaluación de factores pronósticos y predictivos en cáncer de mama en Cuba. Su papel en la terapia

personalizada, trabajo realizado por Álvarez Goyanes, Rosa Irene, quien pauto como objetivo general de la investigación evaluar la frecuencia de los receptores de estrógeno, progesterona y HER2 junto a la expresión del EGFR1 y del gangliósido Nglicolil GM3, concluyendo que en una población de 1,509 pacientes se determinó la frecuencia de expresión de los receptores antes mencionados, que se correlacionaron con las variables morfológicas y generales. Se comparó el reconocimiento del AcMioREGf/r3 con el de un juego diagnóstico- comercial, y el del AcM 14F7 in vitro en tejido fresco e incluido en parafina e in vivo marcado con ^{99m}Tc. Se obtuvo la frecuencia en Cuba de estos marcadores pronósticos y predictivos de respuesta, observándose la hormono dependencia del tumor asociada a características menos agresivas. El AcM 14F7 mostró un amplio reconocimiento que no se correlacionó con los factores pronósticos, pero fue capaz de detectar in vivo los tumores primarios de la mama. El ioregf/r3 exhibió un 100por ciento de especificidad y valor predictivo positivo, así como una sensibilidad y valor predictivo negativo de 68 y 73por ciento respectivamente. El reconocimiento de los AcM 14F7 e ioregf/r3 abre una nueva posibilidad terapéutica dirigida contra estos blancos para cáncer de mama.⁴

A finales del año 2012, la Universidad de Santiago de Compostela, publicó en su repositorio institucional, una investigación realizada por Pérez López, María Eva, la cual tituló: Correlación de Factores Pronósticos Clásicos con Parámetros Inmunohistoquímicos y Subtipos Tumoraes en mujeres afectadas por Cáncer de Mama. Siendo El objetivo primordial averiguar si los subtipos tumorales intrínsecos, clasificados según procedimientos inmunohistoquímicos, presentan valor pronóstico en sí mismos, y si dentro del grupo Triple Negativo se puede diferenciar el subgrupo Basal-Like en cuanto a su comportamiento biológico y clínico.⁵

Francisco Acevedo, Mauricio Camus, Catalina Vial, Sergio Panay, Marcelo Abarca, Francisco Domínguez y César Sánchez, (2015) realizaron un estudio con el objetivo de evaluar si el subtipo clínico-patológico, determinado por los marcadores inmunohistoquímicos clásicos (IHC), es capaz de predecir la RCP y el pronóstico en Pacientes con BC tratados con NCT. Ciento treinta y tres pacientes con BC de 24 a 80 años fueron tratados con NCT. El subtipo clínico-patológico se definió con base

en los marcadores IHC clásicos. PCR se definió como la ausencia de células neoplásicas invasivas en la mama y los ganglios linfáticos, en la cirugía de mama final. La pCR se logró en el 8,2 por ciento de los pacientes, el 3,5 y el 19,5 por ciento en los tumores negativos a la luz y al receptor hormonal (HR) respectivamente ($p < 0,01$). La mediana de seguimiento fue de 72,6 meses (3,5-190). Los pacientes que alcanzaron la RCp tuvieron una mayor supervivencia global (SG) ($p = 0,04$). Un análisis invariado reveló que el tamaño del tumor, la proporción de ganglios linfáticos metastásicos a examinados y la ausencia de HR fueron predictores significativos de pCR. Estos hallazgos no se replicaron en los análisis multivariados. En el estudio se concluyó que los subtipos clínico-patológicos fueron factores pronósticos independientes para la RCp y la SG en pacientes con CM en nuestra cohorte. Estos hallazgos apoyan el uso de biomarcadores clásicos y baratos como herramienta predictiva de NCT en BC.⁶

Vilma E Rebolledo-P, Nino Ferri N, Aldo Reigosa-Y, Eduardo Caleiras-P, Yolima Fernández-R, (2015), realizaron un estudio con el objetivo de evaluar la expresión de varios biomarcadores moleculares para exponer un perfil inmunohistoquímico que permita conocer y definir la caracterización molecular de esta neoplasia en una población venezolana. Se evaluó la expresión de varios biomarcadores moleculares en pacientes con carcinoma de glándula mamaria que se realizaron dicho análisis en el laboratorio de anatomía patológica del Hospital Metropolitano del Norte, en el lapso comprendido entre 2014-2017. Se clasificaron los tumores empleando los trabajos Wiechmann y Carey, Wiechman y su grupo. Se valoró la expresión de p53, Bcl2 y Ki-67 según los anteriores, se relacionaron con aspectos clínicos patológicos. Edad promedio de los casos fue 51,16 años. Se observó predominio de los luminal. El marcaje del p53 se observó en más del 60 por ciento de los casos clasificados como Her-2+ y triple negativo, y el BCL2 se expresó en menos del 50 por ciento de los casos en ambos subtipos tumorales mencionados. En cuanto al Ki-67, los Her-2+ presentaron el menor porcentaje de casos que lo expresaron la relación al resto. Los tumores luminales correspondieron a lesiones estadio II y presentaron mayor afectación de la axila, los subtipos Her-2+ y triple negativo con estadios. En el estudio se concluyó que el estudio parece apuntar que hay diferencias entre los

inmunofenotipos considerados, de tal forma que la clasificación mediante estos criterios permitiría discernir formas con diferente pronóstico en nuestras pacientes, aunque son necesarios estudios de seguimiento para confirmar este punto.⁷

I.2. Justificación.

Las características clínicas, histológicas del cáncer de mama, es empleada, como elementos importantes para la definición de los diferentes factores pronóstico y de tratamiento de esta enfermedad, no obstante, la identificación de las características inmunohistoquímicas en la citada patología nos permite diferenciar alteraciones genéticas que proporcionan la posibilidad de clasificar el cáncer de mama con mayor precisión en lo que se refiere al pronóstico y efectividad del tratamiento.

Se reconoce como factor pronóstico cualquier característica del tumor o del paciente que puede usarse para predecir la historia natural de la neoplasia y por ende del periodo libre de enfermedad, recidiva y sobrevida de las pacientes. Los factores predictivos indican la respuesta a una terapia en especial.

De acuerdo a las estadísticas de la Liga Dominicana Contra El Cáncer, durante el periodo 2006-2010, se registró en la región Cibao Sur 682 casos, Cibao Nordeste 645 y Cibao Noroeste 257, para un total de 1,584 casos, equivalentes a 13.7 por ciento de la población total de dominicanos que padece esta patología.

Si bien es cierto que las pacientes con enfermedad limitada a la mama y con ganglios axilares libres de colonización tumoral gozan de un pronóstico favorable, entre un 20 por ciento y un 30 por ciento de este grupo registra una recidiva durante los primeros 5 años de seguimiento. Por desgracia, hasta un 30 por ciento o más de las metástasis aparecen durante los tres primeros años tras la mastectomía, y en estos casos los factores de pronóstico clásicos han demostrado tener limitaciones.

La realidad expuesta explica porque en los últimos años se han doblado los esfuerzos por incorporar nuevos factores pronósticos adicionales a los utilizados clásicamente. Los avances en biología molecular han determinado un mejor conocimiento de la biología tumoral y a su vez han permitido la incorporación de nuevas variables con un potencial valor pronóstico aún por definir. Por tanto, se hace necesario conocer el comportamiento, utilidad y rendimiento en la clínica de ciertos

marcadores tumorales, que comprenden el receptor de estrógeno (RE), el receptor de progesterona (RPg), la proteína pS2 (TFF1), la proteína p29 (Hsp27), el receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR), la proteína 185 C-erbB-2, el antígeno nuclear de proliferación celular Ki-67, el antígeno nuclear de proliferación celular (PCNA), la proteína p53, la cathepsina D y la glicoproteína P.

La identificación de nuevos indicadores, de uso clínico y de respuesta al tratamiento, se ha convertido en un área de investigación muy activa, haciendo posible integrar al proceso analítico técnicas como la Inmunohistoquímica (IHQ) la cual revela la existencia de distintas proteínas en las muestras de tejidos, las cuales nos permiten conocer no sólo el origen o el linaje de diferentes células, sino también su funcionalismo. La IHQ permite lograr la correcta clasificación de distintas patologías, determinar su sitio de origen, conocer el pronóstico de la enfermedad.

Gracias al empleo de técnicas como el factor pronóstico inmunohistoquímico, es posible identificar el cáncer de mama triple negativo (BCTN) llamado de este modo con el fin de describir un grupo de tumores de mama biológicamente diverso que carece de expresión de ER, PR y HER-2 y que tiende a tener un mal pronóstico.

Como se ha observado hasta el momento, la integración de nuevas técnicas en el diagnóstico de cáncer de mama, como lo es el factor pronóstico inmunohistoquímico, ha hecho posible precisar tratamientos más objetivos para enfrentar el cáncer de mama, sin embargo, aceptar que su uso sea imprescindible en el estudio de esta patología en nuestro país donde desde el año 1492 nos estamos constantemente mezclando con las diferentes razas y por lo tanto no podemos decir con objetividad que somos negros o blancos, por la misma razón no podemos decir si el pronóstico de nuestras pacientes es similar a las de los negros o blancos, hecho que a su vez nos hace cuestionarnos como se estará comportando molecularmente el cáncer en una población tan mezclada como la nuestra.

II. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

El cáncer es la principal causa de muerte debida a enfermedades no transmisibles en todo el mundo, y, por lo tanto, es un problema de salud pública importante, tanto en los países desarrollados como en los países subdesarrollados o en vías de desarrollo. El cáncer de mama es el cáncer más común en la población femenina representando un 16 por ciento mundialmente y es responsable de 1,6 por ciento de las muertes a nivel mundial.⁷

Latinoamérica representa cerca del 10 por ciento de la incidencia y de la mortalidad por cáncer de mama. Según la experiencia local y nacional, el 70 por ciento de las pacientes se diagnostica en estadios avanzados de la enfermedad, en el diagnóstico del cáncer de mama.⁷

A pesar de ser considerado un tumor con buen pronóstico en la mayoría de los casos si se diagnostica y trata a tiempo, el cáncer de mama sigue estando asociado con una alta tasa de mortalidad. La causa más probable de este hecho es que la enfermedad es aún diagnosticada en etapas avanzadas, y se identifican múltiples barreras en el acceso al diagnóstico y tratamiento para la mayoría de las mujeres que confían en el sistema público de salud. El cáncer de mama es una enfermedad multifactorial en la que los factores genéticos y ambientales contribuyen a su aparición. En un pequeño porcentaje de los casos, existe una mutación germinal en un gen de predisposición al cáncer de alta penetrancia, el cual es considerado un factor determinante para la aparición de la enfermedad.⁸

Los factores de riesgo establecidos para el cáncer de mama incluyen factores reproductivos (menarquia temprana, nuliparidad, edad mayor de 30 años en el primer embarazo, uso de anticonceptivos hormonales de alta dosis, menopausia tardía y terapia de reemplazo hormonal), aumento de la edad, alta densidad del tejido mamario y una historia familiar de cáncer, especialmente cáncer de mama.

Tomando en cuenta los anteriores planteamientos; formulamos la siguiente pregunta de investigación; ¿Cuáles el Perfil inmunohistoquímico del cáncer de mama en mujeres tratadas en el Instituto Oncológico y Especialidades del Nordeste, San Francisco de Macorís, Prov. Duarte, República Dominicana, ¿mayo 2015-mayo 2020?

III. OBJETIVOS

III.1. General

Identificar el Perfil inmunohistoquímico del cáncer de mama en mujeres tratadas en el Instituto Oncológico y Especialidades del Nordeste, San Francisco de Macorís, Prov. Duarte, República Dominicana, mayo 2015-mayo 2020.

III.2. Específicos

1. Establecer el rango de edades en que la aparición del cáncer de mama es más frecuente.
2. Establecer cuál es el tipo histológico más frecuente.
3. Determinar el estadio clínico de la enfermedad.
4. Conocer los subtipos moleculares de los tumores.
5. Determinar el estadio clínico tumoral.
6. Determinar el Grado de diferenciación tumoral.
7. Correlacionar el perfil inmunohistoquímico encontrado con edad, tipo histológico, estadiaje clínico, grado de diferenciación.
8. Correlacionar los subtipos moleculares de los tumores con edad, tipo histológico, estadiaje clínico, grado de diferenciación.

IV. MARCO TEÓRICO

IV.1. Historia natural de los pacientes neoplásico

La historia natural de los pacientes neoplásicos es muy variable. Las pacientes con cáncer de mama pueden tener supervivencias muy dispares debidas tanto a la heterogeneidad de la enfermedad, como al estadio en el momento del diagnóstico, a los diferentes tratamientos y a las distintas condiciones basales de las mujeres afectadas.

El médico que atienda a estas mujeres debe realizar desde el diagnóstico una adecuada valoración del pronóstico y recomendar el tratamiento más adecuado en función de una serie de factores con valor pronóstico y/o predictivo. Los datos que nos ayudan a establecer un pronóstico se denominan “factores pronósticos” y aquellos que nos ayudan a seleccionar un tratamiento específico se denominan “factores predictivos de respuesta”. Con frecuencia algunos factores pronósticos lo son también predictivos. Así, la positividad del HER2 es un factor pronóstico ya que este biomarcador indica la presencia de una enfermedad agresiva, pero además es el factor predictivo más importante de respuesta al tratamiento anti-HER2.⁹

IV.2. Incidencia-prevalencia.

Se estima que 1.671.149 nuevos cánceres de mama han sido diagnosticados en 2012 (25 por ciento del total de cánceres en la mujer) y que 521.907 pacientes han muerto por la enfermedad. El riesgo en la mujer de padecer un cáncer de mama, independientemente de la raza, se ha incrementado desde la década de 1930 hasta finales del siglo XX. En general, los países desarrollados tienen mayores cifras de cáncer de mama que los países en desarrollo, probablemente debido a estilos de vida y factores reproductivos, aunque las diferencias pueden estar exageradas por la falta de cribado y falta de registros en estos países en desarrollo⁹. Las cifras de incidencia en el mundo pueden variar hasta casi cuatro veces, del 27 por 100.000 en África Central y Este asiático a 96 por 100.000 en Europa Occidental. La incidencia global es de 43.1 per 100.000¹⁰.¹⁷

En Europa, con 464.000 casos, representa el 28,8 por ciento del total de cánceres de la mujer (13.5 por ciento de todos los cánceres), siendo la tercera causa de

muerte por cáncer. La incidencia fue de 71/100.000 en 2012, siendo la mayor en Norte y Oeste de Europa.¹⁸

El cáncer de mama es más común en mujeres de alto estado socioeconómico, que tienen menos hijos y el primer embarazo se presenta en edades más avanzadas, que en mujeres de menor status socioeconómico. El cáncer de mama está creciendo fuertemente en América del Sur, África y Asia.

Entre las seis regiones de la Organización Mundial de la Salud (WHO), la mayor incidencia del cáncer de mama (por 100.000) fue observada en América (67.6) y la menor incidencia en el Sureste Asiático (27.8).¹⁸

En la población asiática que supone las 3/5 partes de la población mundial, el cáncer de mama es el tipo más común. Constituye el 39 por ciento de los cánceres de mama diagnosticados en el mundo con 600.000 casos en 2012, menor que en los países occidentales. Son diagnosticados en edades más jóvenes y estadíos más avanzados. Mientras que la incidencia ajustada por edad es un tercio de la de Estados Unidos, el ratio de mortalidad / incidencia es mucho mayor (0.35 vs 0.16 respectivamente).¹⁹

Por último, hay un aumento constante, con el envejecimiento, de los carcinomas papilares y numinosos. Sin embargo, carcinomas medulares e inflamatorios con distribuciones predominantes en edades tempranas, produjeron curvas de tasa de incidencia específicas para la edad que se aplanaron o disminuyeron después de los 50 años. Los carcinomas papilares y mucinosos presentados en edades tardías produjeron curvas de edades específicas que aumentaron de forma constante antes y después de los 50 años. Finalmente, los carcinomas NOS, tubulares y lobulillares con poblaciones bimodales de cáncer de mama, produjeron curvas intermedias de tasa específica para la edad (es decir, las tasas por edad aumentaron rápidamente hasta los 50 años y luego continuaron para aumentar a un ritmo más lento).

La incidencia de cada subtipo molecular también varía con la edad.¹⁹

Los casos luminales tienen una distribución predominante en las pacientes de mayor edad. Como era de esperar, el subtipo más agresivo (triple negativo) es el que se ha presentado con mayor frecuencia en el grupo de menores de 40 años

Los microRNA (miRNA) son una clase de pequeñas moléculas de RNA no codificante, que regulan la expresión génica. Actualmente hay estudios que relacionan los miRNA con el cáncer de mama. La edad es un factor que actúa sobre los miRNA ya que se han encontrado diferencias entre los miRNA circulantes en sangre entre las pacientes jóvenes y mayores con cáncer de mama.¹⁹

IV.3. Etiología

la mayoría de las neoplasias malignas, existen diferentes factores de riesgo que influyen en la aparición de tumores mamarios malignos. Estos factores se dividen en modificables y no modificables, y es importante conocerlos porque pueden ser indicadores de alarma que muchas veces se omiten. Por otra parte, también existen factores protectores que reducen significativamente el riesgo de presentar cáncer.

Los factores protectores y de riesgo para desarrollar cáncer de mama son los siguientes:

- Edad: la edad es el factor de riesgo no modificable más importante para el desarrollo de cáncer de mama. En las mujeres menores de 25 años la incidencia es de solo 1,59 por 100.000, en contraste con las mujeres de 45 a 64 años, en quienes la incidencia va de 45,3 a 60,8 por 100.000. A partir de los 65 años de edad la frecuencia disminuye con respecto a los grupos de edad previos, pero aun así sigue siendo alta (41,23), por lo que no deben omitirse la atención y la búsqueda de esta neoplasia en dicho grupo de mujeres.
- Antecedentes familiares: este factor de riesgo es de suma importancia y muchas ocasiones omitido en la consulta general. En varios estudios se ha visto un aumento de la incidencia del cáncer de mama en las mujeres con familiares de primer grado que han presentado esta enfermedad. Otros factores asociados son el cáncer de ovario en las mujeres menores de 50 años, el cáncer de mama en un familiar masculino y los antecedentes de dos familiares paternos con cáncer o de familiares con neoplasias como sarcomas, cáncer de colon y cáncer de tiroides, entre otros.

- Factores genéticos: a diferencia de lo que ocurre con los antecedentes familiares, las causas genéticas suelen conocerse mejor, por lo que pueden tomarse actitudes preventivas o curativas de manera temprana. Estos defectos pueden contribuir hasta con un 5 por ciento a los casos de cáncer de mama. Existen varios genes y síndromes implicados en el desarrollo de esta enfermedad, como BRCA1, BRCA2, el síndrome de Li-Fraumeni (mutación en P53), la ataxia telangiectasia y el síndrome de Cowden (mutación en PTEN), entre otros. Los más relevantes son las mutaciones de los genes BRCA1 (*BR*east *C*Ancer *e*arly *o*nset 1) y BRCA 2 (*BR*east *C*Ancer *e*arly *o*nset 2). Las mujeres con mutación de BRCA1 tienen un riesgo de desarrollar cáncer de mama del 70 por ciento a los 70 años de edad y del 80 por ciento a los 90 años. Además, esta neoplasia se desarrolla en edades más tempranas que en la población general y es más agresiva que el resto.
- Sexo: hay que recordar que, durante el desarrollo puberal, la glándula mamaria en el hombre no se desarrolla debido a los efectos de la testosterona, mientras que en las mujeres su desarrollo es secundario al estímulo estrogénico. Este hecho hace que existan más mitosis y un mayor recambio celular en la glándula mamaria de la mujer que en la del hombre, por lo que la incidencia del cáncer de mama en el hombre ronda el 1-2 por ciento. La mayoría de estos casos están asociados a defectos genéticos.
- Obesidad y actividad física: la obesidad, asociada con un estilo de vida sedentario, se ha visto que es uno de los factores de riesgo modificables con mayor impacto en la aparición de tumores mamarios malignos. Se ha observado que tener un índice de masa corporal >30 aumenta hasta dos veces el riesgo de padecer cáncer de mama, esto es todavía más relevante en las mujeres posmenopáusicas. La actividad física moderada se ha visto que es beneficiosa al disminuir el riesgo de cáncer.
- Influencia hormonal: uno de los factores de riesgo más recientemente estudiados es la influencia de los estrógenos en el tejido mamario. En primera instancia, es sabido que una menarca temprana y una menopausia tardía son

factores que aumentan el riesgo de presentar neoplasias malignas de mama debido a la exposición a estrógenos durante largo tiempo.

- Otro factor a considerar es la terapia de reemplazo hormonal (TRH) en las mujeres posmenopáusicas. Este tema ha sido discutido en los últimos años, pero recientemente varios estudios multicéntricos y ensayos clínicos aleatorizados han demostrado que el riesgo relativo de presentar cáncer de mama aumenta un 2.3 por ciento por cada año de uso de TRH, y que este riesgo se reduce hasta ser igual que el de la población general a los 5 años de suspender la TRH.
- Los anticonceptivos orales con estrógenos también desempeñan un papel fundamental en el riesgo de presentar cáncer de mama. De la misma manera que la TRH, los anticonceptivos orales aumentan el riesgo de cáncer de mama, con un riesgo relativo de 1,24. Sin embargo a los 5 años de suspender los anticonceptivos orales el riesgo vuelve a ser el mismo que el de la población general. No se ha visto correlación entre el uso de progesterona sola y el cáncer de mama.
- Por último, los moduladores selectivos de los receptores de estrógenos, como el raloxifeno y el tamoxifeno, se ha visto que disminuyen el riesgo relativo de presentar cáncer de mama hasta en un 76%, dependiendo de la población estudiada.
- La lactancia materna es uno de los factores protectores más importantes en relación al cáncer de mama. En las últimas décadas, la mala información y el pobre consejo a las madres en el posparto han dado lugar a unas tasas alarmantemente bajas de lactancia materna. Curiosamente, cuanto mayor es la escolaridad de la madre más disminuye el tiempo de lactancia, en comparación con las mujeres que tienen un menor nivel escolar. Según la ENSANUT 2012, la lactancia materna exclusiva sólo era del 14.4 por ciento, con un 12 por ciento en las zonas urbanas y un 18 por ciento en las rurales. Esto, además de provocar alteraciones en el lactante, como alergias y un desarrollo subóptimo, aumenta el riesgo de padecer cáncer de mama. Cuanto mayor sea el tiempo de lactancia, menor es el riesgo de cáncer de mama, principalmente

a partir de los 12 meses. El embarazo es un factor protector para el cáncer de mama, en particular en las mujeres menores de 30 años. Además, aparentemente hay una protección adicional si el primer embarazo es antes de los 24 años. A mayor número de embarazos, el riesgo de cáncer de mama disminuye aún más. Evidente mente, las mujeres nuligestas presentan un riesgo hasta tres veces mayor en comparación con las que tuvieron algún embarazo. A partir de los 30 años de edad el factor protector para cáncer de mama es controvertido.

- Otros factores: existen numerosos factores que aumentan el riesgo de presentar cáncer de mama. El alcoholismo y el tabaquismo (como en otros tipos de cáncer) son factores asociados, y si coexisten aumentan de manera importante el riesgo de esta neoplasia maligna. Sin embargo, la ingestión de alcohol en bajas cantidades es un factor protector. También se consideran factores de riesgo el antecedente de tratamiento con quimioterapia, la exposición a radiación, la ingestión de bisfenol A, el DDT, las aminas aromáticas y el nivel socioeconómico bajo, entre otros.¹⁹

IV.4. Patogenia

Los factores patogénicos para el desarrollo de cáncer de mama pueden resumirse en dos tipos: ambientales y genéticos. El resultado final de la suma de estos factores es un daño irreversible al material genético, y por tanto una neoplasia maligna.

Los factores ambientales antes comentados provocan en general que el ADN sufra lesiones de manera continua, siendo necesario repararlo un mayor número de ocasiones, por lo que existe un mayor riesgo de error durante cada reparación y esto lleva a que la célula tenga mayor posibilidad de sufrir una transformación maligna. Los factores genéticos, por otro lado, consisten en mutaciones en oncogenes, como *erbB2* (*Her/2 neu*), o en genes supresores tumorales, entre los cuales los más relacionados con el cáncer de mama son *BRCA1*, *BRCA2* y *p53*. El *BRCA1* es un gen que se encuentra en el *locus* cromosómico 17q12 y tiene la función de reparar

el ADN (gen supresor tumoral). Por lo tanto, presentar una mutación de este gen aumenta el riesgo de tener cáncer de mama a cerca del 80 por ciento a lo largo de la vida, y de otras neoplasias como las de ovario, tubo uterino o, en el caso de los hombres, próstata. Las pacientes con mutaciones de este gen tienden a tener tumores mamarios triple negativos, con una disminución importante del pronóstico de supervivencia en relación con la biología más agresiva del cáncer. El BRCA2 también es un gen supresor tumoral localizado en el *locus* cromosómico 13q12. Este gen aumenta el riesgo de cáncer de mama en un 40-50 por ciento a los 70 años de edad.

Aparece predominantemente en mujeres posmenopáusicas y responde mejor a la hormonoterapia. La supervivencia de las mujeres que al llegar a los 70 años presentan mutación de BRCA1, de BRCA2 o ninguna mutación, en las cuales no se hizo tratamiento preventivo ni cribado, es del 53 por ciento, el 71 por ciento y el 84 por ciento, respectivamente. Estas cifras demuestran que ambas mutaciones tienen un impacto importante en la salud de las mujeres. Existen pruebas genéticas de cribado para mujeres con sospecha de estas mutaciones; realizarlas a tiempo puede influir en la sobrevivencia de las mujeres que las presentan al permitir implementar medidas preventivas y terapéuticas para evitar el riesgo o disminuirlo, o al detectar a tiempo esta neoplasia.

Existen otras mutaciones génicas, como la de p53 (síndrome de Li-Fraumeni) o la del protooncogén HER2/neu. El gen p53 está localizado en el cromosoma 17p13 y se encarga de la regulación del ciclo celular al reparar ADN lesionado o iniciar la apoptosis cuando esto no es posible. Por tanto, las mutaciones en este gen provocan alteraciones graves al inhibir la apoptosis celular. La aparición de mutaciones en p53, principalmente si se heredan, aumentan el riesgo de carcinoma mamario, sarcomas, leucemia y varios otros tumores malignos. Por otro lado, también pueden encontrarse mutaciones esporádicas del gen hasta en un 40 por ciento de los casos de cáncer de mama. En cuanto al protooncogén HER2/neu, éste se encuentra en el cromosoma 17q12 y produce una proteína que es un tipo de receptor de factor de crecimiento epidérmico. Por ello, una sobreexpresión o una amplificación del gen contribuye a la aparición de neoplasias malignas al transformar a las células. Este gen se ha

asociado a un mal pronóstico y a un aumento de la recurrencia de la enfermedad. Nuevos fármacos, como el trastuzumab, buscan de manera intencionada bloquear el efecto del gen y así mejorar la sobrevivencia de las pacientes con cáncer de mama.

Conociendo las implicaciones genéticas, es de gran relevancia interrogar sobre los antecedentes familiares y encontrar asociaciones genéticas para poder ofrecer consejo genético y así implementar estrategias preventivas a tiempo.²⁰

IV.5. Clasificación histológica del cáncer de mama.

Tipos de cáncer de mama según su histología y potencial invasivo. Es necesario conocer dónde proliferan las células cancerosas y si éstas se comportan como un carcinoma “invasivo” o un carcinoma “in situ o no invasivo”.

IV.5.1. Cáncer de mama no invasivo:

- a) Carcinoma lobular in situ (LCIS): células anormales en los lóbulos de la mama. Rara vez se convierte en cáncer invasivo.
- b) Carcinoma ductal in situ (DCIS): células anormales en el revestimiento de un conducto mamario. En algunos casos, el DCIS puede convertirse en cáncer invasivo y propagarse a otros tejidos.²⁰

IV.5.2. Cáncer de mama invasivo:

- a) Cáncer lobular invasivo (o cáncer lobular infiltrante). Representa el 10% de los cánceres de mama en los que el cáncer ha atravesado la pared del lobulillo y ha comenzado a invadir los tejidos de la mama. Se puede propagar hacia los ganglios linfáticos y otras zonas del cuerpo. Tiende a impregnar la mama de manera homogénea manteniéndose a menudo clínicamente oculto y escapando a la detección precoz (palpación, mamografía) haciéndose evidente cuando la enfermedad es ya extensa.
- b) Cáncer ductal invasivo (o carcinoma ductal infiltrante). Forma más común, representan del 50 por ciento al 70 de los cánceres de mama invasivos. El cáncer ha atravesado la pared del conducto lácteo y ha comenzado a invadir los tejidos de la mama. Con el tiempo, puede propagarse hacia los ganglios

linfáticos y otras áreas del cuerpo. Aparece como anomalías discretas en las mamografías y a menudo es palpable como un bulto discreto en el seno más pequeño que los cánceres lobulares. Cuando los carcinomas ductales invasivos adquieren características diferenciadas, se denominan en base a sus características, como, por ejemplo: carcinoma tubular, medular, mucinoso, papilar o cribiforme de la mama.

IV.5.3. Otros tipos:

- a) Cáncer de mama inflamatorio: el cáncer se disemina hasta la piel de la mama, la mama está enrojecida, hinchada, caliente y en ocasiones puede mostrar hoyuelos siendo conocido como *peau d'orange* (piel de una naranja). El enrojecimiento y la calidez ocurren porque las células cancerosas bloquean los vasos linfáticos en la piel.
- b) Enfermedad de Paget del pezón: condición en la cual las células anormales se encuentran solo en el pezón.²⁰

IV.6. Manifestaciones clínicas

El hallazgo clínico inicial en el caso de los pacientes con cáncer de mama es principalmente la palpación de una tumoración en la mama, hasta en un 80 por ciento de las ocasiones. A diferencia de los tumores benignos, los malignos tienen las características de ser indurados, no dolorosos, de bordes irregulares y fijos en planos profundos. Otros síntomas que pueden aparecer en las pacientes con cáncer de mama son retracción del pezón o cutánea, piel edematizada (de naranja), secreción del pezón y úlceras cutáneas.

La presencia de ganglios axilares o supraclaviculares indurados, irregulares, múltiples y de diámetro > 1 cm es sospechosa de estadios avanzados de la enfermedad. Generalmente, cuando una lesión ya es palpable y existen ganglios indurados significa que es un tumor infiltrante. También puede haber síntomas constitutivos que acompañan a cualquier neoplasia maligna, como astenia, adinamia, pérdida de peso e hiporexia, entre otros.

En ocasiones los síntomas del cáncer de mama se deben a lesiones metastásicas. Las localizaciones más frecuentes de metástasis son el hueso, el pulmón, el cerebro y el hígado, aunque también en otros órganos. Los síntomas que pueden aparecer son dolor óseo, tos, disnea, cefalea intensa, convulsiones, déficit neurológico, ictericia y falla hepática, entre otros.²¹

IV.7. Criterios de diagnóstico y estadificación

La combinación de exploración clínica, pruebas de imagen y biopsia se conoce como «triple diagnóstico» y en conjunto aporta mayor certeza diagnóstica.

Para realizar el diagnóstico de cáncer de mama se deberá interrogar sobre factores de riesgo y realizar una exploración física completa. Después será necesario complementar el diagnóstico con pruebas de imagen, y si es preciso con biopsia. Es importante recordar que para el diagnóstico de certeza de cualquier tipo de neoplasia maligna hay que realizar un estudio histopatológico.

Cuando en la exploración se halla una lesión sospechosamente maligna, debe realizarse una prueba de imagen. El estudio recomendado para las mujeres menores de 35 años es la ecografía, y a partir de esa edad la mamografía. Esta distinción se debe a la cantidad de tejido mamario que presenta una mujer joven, que al observarse radiodenso en la mamografía puede ocultar una lesión mamaria con datos de malignidad.

Existe una clasificación radiológica de las lesiones mamarias, el BI-RADS® (*Breast Imaging Reporting and Data System*), que considera la apariencia de las lesiones y nos informa acerca de las acciones que deberemos realizar .

En caso de que el informe radiológico nos reporte un BI-RADS que requiera biopsia, ésta deberá hacerse mediante aguja fina, por sacabocados o incluso escisional.

Cuando en la mamografía se encuentran lesiones no características puede hacerse también una ecografía como complementación diagnóstica. En estudios recientes incluso se ha encontrado que la combinación de ecografía con mamografía aumenta la precisión diagnóstica para los tumores de alrededor de 2 cm de diámetro.

Otros métodos diagnósticos que pueden ayudar en casos de incertidumbre diagnóstica son la ecografía Doppler, la tomografía computarizada (TC) simple y con contraste, y la resonancia magnética (RM). Estos estudios sólo deben indicarse después de realizar los procedimientos habituales sin poder llegar a establecer el diagnóstico.

La clasificación del cáncer de mama depende de varios factores que determinan su agresividad y su pronóstico, cada uno de ellos de manera independiente o sumándose a otros. Para clasificar el cáncer de mama deben considerarse los siguientes puntos:

- Estadio: establecido según la clasificación TNM.
- Histopatología: tipo y subtipo de tumor. La presencia de infiltración perivasilar o perilinfática forma parte de la clasificación histopatológica y generalmente empeora el pronóstico.
- Grado: define cuán parecido es el tumor con respecto al tejido mamario normal. Toma en cuenta el pleomorfismo nuclear, la formación de túbulos y el conteo mitótico. La escala de Nottingham otorga un puntaje (1-3 puntos) a cada una de las variables y finalmente se suman los puntos y se determina un grado final, que puede ser:
 - Bien diferenciado (3-5 puntos): buen pronóstico.
 - Moderadamente diferenciado (6-7 puntos): pronóstico intermedio.
 - Pobremente diferenciado (8-9 puntos): mal pronóstico.
- Receptores Hormonales: Los cánceres de seno que contienen receptores de estrógeno son referidos a menudo como "ER-positivo", mientras que aquéllos con receptores de progesterona se les denominan "PR-positivo". Alrededor de 2 de cada 3 cánceres de seno dan positivo para al menos uno de estos marcadores. Los casos de receptor hormonal positivo de cáncer de seno tienden a crecer más lentamente y presentan una mejor perspectiva que los cánceres sin estos receptores. Los cánceres con estos receptores pueden ser tratados con terapia hormonal como la que se basa en el uso de tamoxifeno e inhibidores de la aromatasa.³⁶

- Her2Neu: (también conocido como HER2/neu, erbB-2 o EGFR2) es una proteína que hace que crezcan algunas células cancerosas. El nivel de este receptor es elevado en alrededor de 1 de cada 5 cánceres de seno. El nivel del HER2 normalmente se determina al someter a prueba una muestra del tejido canceroso y no de la sangre en sí. Los cánceres que son HER2-positivo tienden a crecer y propagarse más rápido que los otros tipos de cáncer. La presencia de Her2/neu anteriormente se asociaba a mal pronóstico y a una mayor recurrencia de la enfermedad, pero los nuevos tratamientos como el trastuzumab (bloqueador de Her2/neu) mejoran el pronóstico. Por tanto, los tumores negativos para los tres receptores, conocidos como «tumores triple negativo» o *tumor basal-like* tienen un peor pronóstico global.
- Ki-67: es una proteína nuclear no histona¹, cuya expresión, cíclica, está unida a la proliferación celular. Su nombre proviene del lugar donde fue descrito Kiel (Ki) y el número del pocillo de la placa de 96 en que se describió como antígeno presente en células de linfoma murino. Está presente en las fases activas del ciclo celular (G1, S, G2 y mitosis) y está ausente en las células en reposo (G0). Así pues, dada la sencillez de su determinación inmunohistoquímica, se ha convertido en un marcador de proliferación celular ampliamente utilizado como biomarcador en oncología. Dado el valor biológico de la proliferación celular en los procesos oncológicos, Ki67 se ha estudiado en múltiples tumores como biomarcador pronóstico y predictivo de respuestas a los tratamientos, siendo ampliamente utilizado en cáncer de mama, aunque presenta una gran variabilidad en su determinación inter e intralaboratorio en cuanto a su valor individual. Es un factor pronóstico y predictivo, cuyo valor se utiliza frecuentemente como criterio inmunohistoquímico, junto a los receptores hormonales, para la sub-clasificación entre los subtipos tumorales luminal A y B2.1
- Existen estudios para complementar el diagnóstico, que generalmente sirven para valorar la extensión de las lesiones y se realizan dependiendo el estadio de los pacientes:
- Estadios 0 , 1 y II: no se requieren estudios adicionales.

- Estadio IIIA sin síntomas que indiquen metástasis: no se realizan estudios adicionales.
- Estadio IIIA con síntomas: Estudio óseo en caso de síntomas localizados, aumento de fosfatasa alcalina. TC abdominal en caso de síntomas abdominopélvicos, pruebas de función hepática alteradas o fosfatasa alcalina aumentada. Radiografía de tórax: cuando existen síntomas pulmonares.
- Estadio IV: deberán realizarse como protocolo búsquedas intencionadas, con biometría completa, pruebas de coagulación, pruebas de función hepática, radiografiase tórax, óseas, TC abdominopélvica, biopsia de metástasis y estudio de receptores.^{22,23,24,25}

Finalmente, es necesario considerar todas estas variables para llegar a un pronóstico más acertado y tomar la decisión terapéutica más correcta.

IV.8. Perfil Inmunohistoquímico

El carcinoma de mama, basada en parámetros clínicos e histopatológicos no es suficiente para predecir el curso de la enfermedad, ni refleja la variabilidad tumoral se reconoce, que es una enfermedad heterogénea con una base biológica en decodificación constante.^{26,27,28,29.}

Es así que a la luz de los conocimientos actuales, se acepta que la neoplasia está compuesta de un número creciente de subtipos biológicos, con una sustancial versatilidad en la evolución dentro de cada categoría Perou, Sorlie y col., empleando microarreglos de ADN y un agrupamiento jerárquico, fueron los pioneros en demostrar las firmas genómicas del carcinoma de mama, propusieron que podía clasificarse también en base al análisis de la expresión génica y determinaron que existían al menos cuatro clases moleculares. Estudios subsiguientes, incluso combinando métodos de biología molecular (genómica y proteómica) confirmaron que hay diferencias de gran magnitud en la expresión génica entre los tumores de mama receptores de estrógeno (RE) positivos y aquellos negativos, y sugirieron que existían otros subtipos moleculares,^{30,31,32,33}

El perfil del carcinoma de mama no solo puede realizarse sobre arreglos sofisticados de ADN, utilizando grandes series de genes con tejido congelado o fresco, sino también mediante la reacción en cadena de polimerasa transcriptasa reversa (RT-PCR) con series más pequeñas de genes o por inmunohistoquímica con tejidos incluidos en parafina como lo señalan diversos trabajos. A propósito algunos estudios han analizado patrones de expresión proteica que se correlaciona con la clasificación por microarreglos.³³

El perfil de la neoplasia establecido por el estudio del tumor con marcadores inmunohistoquímicos, plantea una realidad más cercana y de mejor alcance para todas nuestras pacientes afectadas, y es más asequible a la práctica clínica que los anteriores. Dicho estudio en los tumores malignos de la mama, revela la expresión de determinadas proteínas e isoformas de las mismas codificadas en las células tumorales, y con ello información hasta lo que se conoce de los genes y señales que intervienen en su expresión, lo cual podría ser considerado un reflejo válido y aplicable de los estudios de biología molecular. En ese sentido la expresión inmunoproteica del tumor, resulta de interés para cada una de las pacientes con dicho diagnóstico por las implicaciones que tiene la información para el manejo terapéutico.³³

Inicialmente del resultado de la expresión de los biomarcadores, se evaluó el inmunomarcaje del RE, RP y Her-2 clasificándose a los tumores de acuerdo a los subtipos moleculares, empleando de la literatura para ello los trabajos Wiechmann y col. para los luminales A y B, y de Carey, Wiechmann y col. para los Her-2 y triple negativo. Definiéndose así: luminal A: RE y/o RP (+), Her-2 (-); luminal B: RE y/o RP (+), Her-2 (+); Her-2+: RE/RP (-), Her-2 (+) y el triple negativo: RE/RP (-), Her-2 (-). Seguidamente se valoró la expresión de p53, Bcl2 y Ki-67 según los anteriores subtipos y consecutivamente estos se relacionaron además con la edad, estadio clínico, grado histológico y estado de los ganglios linfáticos.^{34,35,36,37,38,39,40,41,42,43,44.}

IV.9. Clasificación Molecular del Cáncer de Mama

IV.9.1. Tipo Normal Like

Los tumores incluidos en este grupo sobreexpresan genes propios de las células mioepiteliales de la mama normal y de las células adiposas, con disminución de la expresión de genes característicos de las células luminales. Este subtipo carece de correlación clínica, por lo que no se acostumbra a usar en la práctica diaria.⁴⁵

IV.9.2. Tipo Luminal

Constituye alrededor de un 75-80 por ciento de los carcinomas de mama. Se caracteriza por la alta expresión de genes asociados a las células epiteliales luminales del ducto mamario. Engloba el grupo de tumores que expresan receptores de estrógeno (RE). Dentro de este grupo se han definido subtipos con pronóstico y evolución diferente.

- Subtipo Luminal A: RE (+), RP (+), HER2 (-), Ki 67 bajo. Constituye un 50-60 por ciento de los tumores luminales. Se caracteriza por su mejor pronóstico con menor incidencia de recaídas, siendo la ósea la más frecuente y pre-sentando menor tasa de recaídas viscerales y en sistema nervioso central (SNC). Asimismo, presentan mayor supervivencia en caso de recaída, alta tasa de respuesta a la hormonoterapia y escaso o nulo beneficio de la quimioterapia. En este sentido, en las guías clínicas NCCN y ESMO viene siendo recomendada la utilización de plataformas genéticas, si están disponibles, para precisar el riesgo y ayudar a la decisión de tratamiento quimioterápico adyuvante. En la reunión de consenso de St. Gallen 2015, se ha estratificado el riesgo de acuerdo a estas plataformas, siempre que estén disponibles para su utilización.
- Subtipo Luminal B: RE (+), RP (+/-), HER2 (+/-), Ki67 alto. Constituye un 10 -20 por ciento de los tumores luminales. Presenta una expresión moderada baja de receptores estrogénicos y mayor expresión de genes de proliferación y ciclo celular. Representa el grupo de tumores luminales de mal pronóstico. Aunque la recidiva ósea sea frecuente, presentan mayor tasa de recidivas viscerales y la supervivencia desde el diagnóstico de la recidiva es inferior. Se benefician de la quimioterapia y la hormonoterapia.

- Triple Negativo: RE (-), RP (-), HER2 (-). Se caracteriza por su negatividad a los receptores hormonales de estrógenos y progesterona y la ausencia de amplificación de HER2. Constituye un 10-15 por ciento de los cánceres de mama. El tipo basal-like es habitualmente considerado como un fenotipo “triple negativo”, se asocia con la expresión de genes característicos de las células mioepiteliales basales del acino mamario.
- Por inmunohistoquímica (IHQ) presenta expresión de las citoqueratinas 5/6. Se asocia con la expresión de BRCA1 y de EGFR, con una alta tasa de proliferación y mal pronóstico clínico. A este heterogéneo grupo pertenecen los tumores con características tan diferentes como el carcinoma medular y el carcinoma metaplásico. Aunque no existe una definición IHQ clara, debemos diferenciar que todos los subtipos triple negativo, no expresan marcadores basales y no pertenecen al grupo de subtipo basal intrínseco. Se han propuesto diferentes subclasificaciones, que nos permiten diferenciar cuatro subtipos dentro del cáncer de mama triple negativo, como son:
 - Subtipo Basal-Like: Las vías biológicas responsables del ciclo celular y la respuesta al daño del DNA están sobreactivadas, provocando proliferación celular acelerada. Cada vez hay más evidencia de la respuesta de este subtipo a tratamientos que incluyen sales de platino, estando en estudio terapias dirigidas (inhibidores de la PARP).
 - Subtipo Mesenquimal: También llamado “Claudin low”. Presentan alteraciones de los genes implicados en la motilidad celular, interacción extracelular con la matriz, transición epitelial-mesenquimal y la respuesta a factores de crecimiento. Más de la mitad suelen corresponder al subtipo histopatológico de carcinoma metaplásico¹¹. Presentan activación de la vía de PI3K/AKT, por lo que se han propuesto que podrían ser sensibles a los inhibidores de mTOR.
 - Subtipo Inmuno-enriquecido: Se caracterizan por la activación de genes relacionados con los procesos inmunes. Están activadas las vías de señalización de las células T, células B, las natural killer y las células dendríticas. También la señalización responsable de la presentación de antígenos, señalización de citoquinas y la transducción de señal inmune. Se ha de considerar este subtipo

histológico en la infiltración linfocitaria del estroma o el carcinoma medular. Este subtipo, suele tener mejor pronóstico que los demás triples negativos.

- Subtipo Luminal RA (Androgen Receptor): Es el que presenta características más diferenciales. Presenta alteración de las vías de regulación hormonal y presentan vías de estrógenos/andrógenos diferentes a otros subtipos. Se están ensayando terapias de bloqueo androgénico, con bicalutamida o enzalutamida. La quimioterapia es el único tratamiento disponible actualmente para estos tumores “triple negativo” que presentan sensibilidad a esquemas con antraciclinas y taxanos, además de las sales de platino en el subgrupo de pacientes con mutaciones de BRCA. Presentan lo que denominamos “paradoja del triple negativo” pues, aunque presentan una mayor sensibilidad al tratamiento quimioterápico, la respuesta suele ser corta. Este subtipo presenta un reto para el estudio de nuevos fármacos.^{46,47,48,49,50,51,52,53.}

IV.9.3. Tipo HER2

Se caracteriza por tener receptores de estrógenos negativos y alta expresión de genes relacionados con la amplificación de HER2. Se asocian a un peor pronóstico que los subtipos luminales A y B y son tributarios de un tratamiento diana específico con los anticuerpos monoclonales trastuzumab (Herceptin®) y pertuzumab (Perjeta®), así como pequeñas moléculas como lapatinib (Tykerb®) y T-DM1 (Kadcyla®), conjugado de anticuerpo y fármaco (trastuzumab-emtansina). Tienen una alta tasa de respuesta a esquemas de quimioterapia que incluyan antraciclinas y/o taxanos

Esta distinción entre los patrones de expresión génica de los cánceres de mama, nos permite distinguir subclases tumorales con evoluciones clínicas diferentes. Los mejores pronósticos están reservados para los grupos luminal A y B y los menos favorables para los grupos HER2 positivo y basal, siendo los luminales A los de mejor pronóstico y los basales los de evolución más agresiva.

En los Consensos de St. Gallen 2011 y 2013 se adoptó un nuevo enfoque para la clasificación molecular con fines terapéuticos, basado en el reconocimiento de los subtipos histológicos. En la práctica clínica estos subtipos pueden ser reco-

por criterios IHQ convencionales, a través de la clasificación subrogada. En el Consenso de St. Gallen 2015 se perfiló la clasificación de los tumores de mama distinguiendo el subtipo triple negativo, el subtipo HER2 positivo (con receptor hormonal positivo o bien receptor hormonal negativo). En los tumores receptor hormonal positivo (luminales), se diferenció entre alta expresión del receptor con baja proliferación (luminal A), grado intermedio y baja expresión del receptor con alta proliferación (luminal B).⁵⁴

IV.10. Mortalidad.

Aunque globalmente la supervivencia del cáncer de mama ha mejorado en los últimos 20 años en todos los grupos étnicos, persisten diferencias en algunos de ellos. Globalmente es la quinta causa de muerte por cáncer, y mientras que es la principal causa de muerte por cáncer en países menos desarrollados (324.000 muertes, 14,3 por ciento del total), en los más desarrollados es la segunda causa de muerte por cáncer (198.000 muertes, 15,4% del total).⁵⁴

Pueden observarse diferencias entre países en la supervivencia a 5 años. De 2000-2007 la supervivencia fue menor en Europa del Este (74%) e Irlanda y Reino Unido (79%) y alta en el Norte de Europa (85%) excepto Dinamarca²⁸. En el caso de España, en 2012 se diagnosticaron 25.215 pacientes con cáncer de mama (29% del global), su mortalidad fue de 6.075 pacientes.

El estudio CONCORD-229 ha analizado los datos individuales de 25.676.887 pacientes con cáncer de 279 registros en 67 países. Para las mujeres diagnosticadas entre 2005-2009, la supervivencia del cáncer de mama a 5 años supera el 85% en 17 países. No obstante la supervivencia fue inferior al 70% en Malasia (68%) y la India (60%) y muy inferior en Mongolia (57%) y Sudáfrica (53%). Sin embargo, en América Central y Sudamérica, principalmente en Brasil, Colombia y Ecuador ha aumentado la supervivencia.⁵⁴

El cáncer de mama es el más frecuente en la mujer y su incidencia aumenta en todo el mundo. El conocimiento de la incidencia de la enfermedad y su distribución geográfica es necesario para una mejor planificación sanitaria.

La edad es el principal factor de riesgo no modificable para el cáncer de mama tanto en mujeres como en varones. Existe desigualdad en cuanto a incidencia y supervivencia según etnias y razas que están en relación, aunque no solo, con el estado socioeconómico, que determina las actuaciones en materia de cribado, diagnóstico y tratamiento. Pero hay otros factores que también influyen en los resultados de supervivencia y que parecen estar más en relación con la propia raza / etnia, como la presentación en edades más jóvenes o distintos subtipos de tumores de peor pronóstico, diferencias en el IMC en diversas razas.

Los esfuerzos para el control del cáncer de mama deben ser dirigidos al conocimiento de su epidemiología, recursos sanitarios y el cribado. Además las estrategias en el control del cáncer de mama en países en desarrollo, necesitan dirigirse a poblaciones de ámbito urbano y rural con focalizaciones en las poblaciones menos asistidas.⁵⁴

V. OPERACIONALIZACIÓN DE LAS VARIABLES

Variable	Definición	Indicador	Escala
Edad	Tiempo transcurrido a partir del nacimiento de un individuo hasta el momento de la aplicación del instrumento de recolección	Números de años cumplidos	Ordinal
Característica histológicas	Es el estudio de la estructura microscópica del material biológico y de la forma en que se relacionan tanto estructural y funcionalmente los distintos componentes individuales.	Carcinoma Ductal In Situ Carcinoma Ductal Infiltrante Carcinoma Lobulillar In Situ Carcinoma Lobulillar Infiltrante Carcinoma Inflamatorio	Nominal
Grado de Diferenciación	Grado de maduración celular en las células cancerígenas	Bien Diferenciado Moderadamente Diferenciado Pobremente Diferenciado Indiferenciado	Nominal
Escala de Método Bloom y Richardson	Comportamiento indolente y escasamente diferenciado que determina la resistencia del cáncer de mama a las medidas terapéuticas	Grado I Grado II Grado III	Ordinal
Estadificación	Descripción de la gravedad del cáncer que aqueja a una persona basándose en la extensión del tumor original (primario) y si el cáncer se ha	Estadio 0 Estadio I a Estadio I b Estadio II a Estadio II b	Ordinal

	diseminado en el cuerpo o no.	Estadio III a Estadio III b Estadio III c Estadio IV a Estadio IV b Estadio IV c	
Pérfil Inmunohistoquímico	Un grupo de técnicas de inmunotinción que permite demostrar una variedad de antígenos presentes en las células o tejidos utilizando anticuerpos marcados	Receptores de Estrógenos: - positivo - negativo Receptores de Progesterona: - positivo - negativo HER-2/neu: - positivo - negativo Ki-67: < 14% / >14% P53: - Positivo - negativo	Nominal

Subtipo Molecular	Resultado de la combinación de los elementos de los perfiles de inmunohistoquímica	Luminal A Luminal B Her2neu Triple Negativo	Nominal
-------------------	--	--	---------

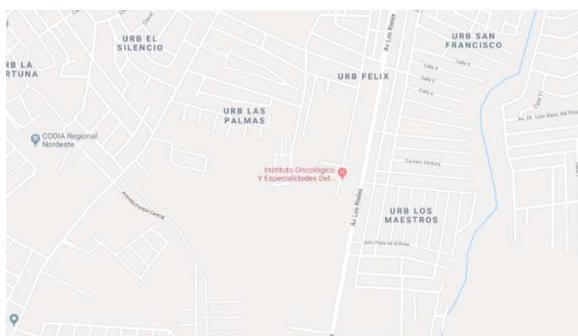
VI. DISEÑO METODOLÓGICO

VI.1. Tipo de estudio.

Se realizó un estudio descriptivo, prospectivo con el objetivo determinar el perfil inmunohistoquímico del cáncer de mama en mujeres tratadas en el Instituto Oncológico y Especialidades del Nordeste, San Francisco de Macorís, Prov. Duarte, República Dominicana, mayo 2015-mayo 2020

VI.2. Demarcación geográfica.

El estudio se realizó en el Instituto oncológico y especialidades del Nordeste, San Francisco de Macorís, Provincia Duarte, delimitado al norte con la Calle 5 al sur con la calle el 6, al este con Av. Los Rireles y al oeste con calle 7. Figura 1. (Ver mapa cartográfico y vista área)



Mapa Cartográfico



Vista aérea

VI.3. Universo

El universo estuvo compuesto por todas las mujeres tratadas en el Instituto oncológico y especialidades del Nordeste, San Francisco de Macorís, Provincia Duarte, Republica Dominicana, mayo 2015- mayo 2020.

VI. 4. Muestra

Estuvo constituida por todas las mujeres tratadas en el Instituto oncológico y especialidades del Nordeste, San Francisco de Macorís, Provincia Duarte, Republica Dominicana, mayo 2015- mayo 2020.

VI.5. Criterios de inclusión.

1. Mujeres con cáncer de mama
2. Pacientes que estuvieron durante el periodo de estudios.
3. Expediente completo.

VI.6. Criterios de exclusión.

1. Mujeres que no tengan cáncer de mama.
2. Pacientes que no estuvieron durante el periodo de estudios.
3. Expediente incompleto.

VI.7. Instrumento de recolección de datos.

Para la recolección de los datos se utilizó un formulario elaborados por la sustentante el cual contiene las variables establecidas en esta investigación. Las informaciones obtenidas fueron a través de la revisión de los expedientes clínicos para el llenado de los formularios, y luego procesados mediante programas de computadoras.

VI.8. Procedimiento.

La recolección de la información estará a cargo del sustentante del estudio, quien seleccionó una de las opciones de las diferentes preguntas que se encuentran en el instrumento de recolección de datos, este proceso se realizó en un periodo de 3 semanas.

VI.9. Tabulación.

La información fue tabulada y computarizada e ilustrada en cuadros y gráficos para mejor interpretación y análisis de la misma utilizando medidas estadísticas apropiadas, tales como porcentaje.

VI.10. Análisis.

Los datos obtenidos en el estudio se presentaron en frecuencia simple.

VI.11. Aspectos éticos.

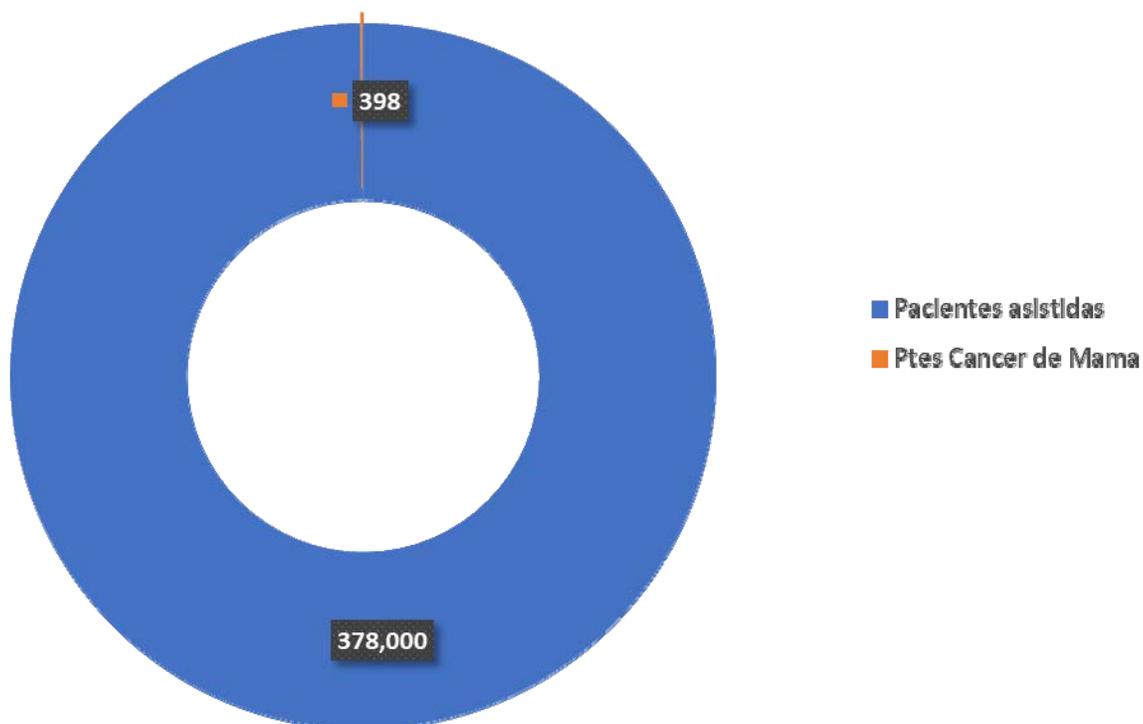
El presente estudio fue ejecutado con apego a las normativas éticas internacionales, incluyendo los aspectos relevantes de la Declaración de Helsinki y las pautas del Consejo de Organizaciones Internacionales de las Ciencias Médicas (CIOMS). El protocolo de estudio y los instrumentos diseñados para el mismo fueron sometidos a la revisión del Comité de Ética de la Universidad, a través de la Escuela de Medicina y de la coordinación de la Unidad de Investigación de la Universidad, así como a la Unidad de Enseñanza Instituto oncológico y especialidades del Nordeste, San Francisco de Macorís, Provincia Duarte, cuya aprobación fue el requisito para el inicio del proceso de recopilación y verificación de datos.

El estudio implicó el manejo de datos identificatorios ofrecidos por personal que labora en el centro de salud (departamento de estadística). Los mismos serán manejados con suma cautela, e introducidos en las bases de datos creadas con esta información y protegidas por clave asignada y manejada únicamente por la investigadora. Todos los informantes identificados durante esta etapa serán abordados de manera personal con el fin de obtener su permiso para ser contactadas en las etapas subsecuentes del estudio.

Todos los datos recopilados en este estudio serán manejados con el estricto apego a la confidencialidad. A la vez, la identidad de los/as contenida en los expedientes clínicos será protegida en todo momento, manejándose los datos que potencialmente puedan identificar a cada persona de manera desvinculada del resto de la información proporcionada contenida en el instrumento. Finalmente, toda información incluida en el texto de la presente tesis, tomada en otros autores, será justificada por su llamada correspondiente.

VII. RESULTADOS

Gráfico 1. Perfil inmunohistoquímico del cáncer de mama en mujeres tratadas en el Instituto Oncológico y Especialidades del Nordeste, San Francisco de Macorís, Prov. Duarte, República Dominicana, mayo 2015-mayo 2020. Relación de Población.



Fuente: expedientes clínicos

Durante el período de mayo 2015 a mayo 2020, asistieron un total de 378,000 pacientes de las cuales 398, para un 0.1 por ciento, fueron cáncer de mama.

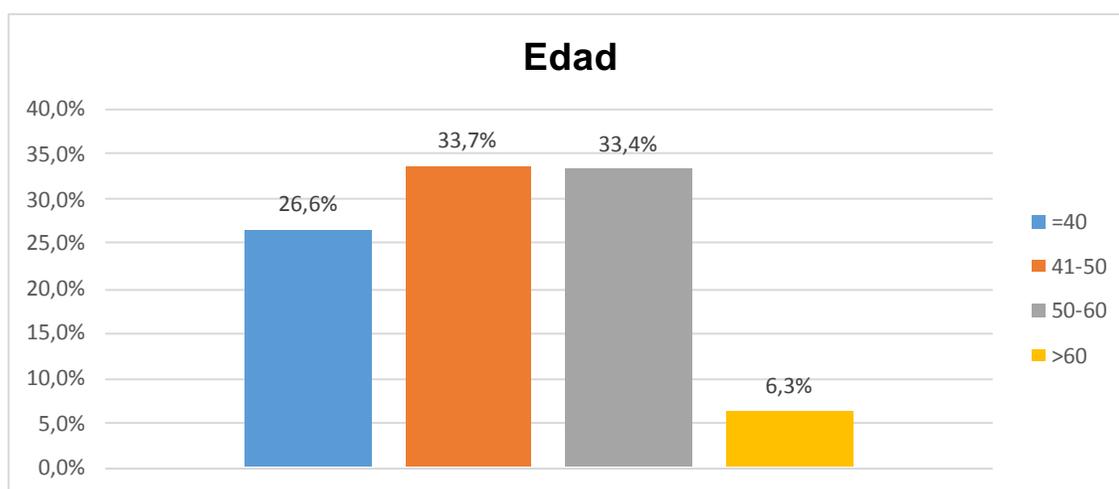
Tabla 1. Perfil inmunohistoquímico del cáncer de mama en mujeres tratadas en el Instituto Oncológico y Especialidades del Nordeste, San Francisco de Macorís, Prov. Duarte, República Dominicana, mayo 2015-mayo 2020, según edad

Edad (en años)	Frecuencia	%
≤ 40	106	26.6
41-50	134	33.7
51-60	133	33.4
>60	25	6.3
Total	398	100.0

Fuente: expedientes clínicos

El 33.7 por ciento de los pacientes tenían edades comprendidas entre los 41-50 años de edad, el 33.4 por ciento de 51-60 años de edad, el 26.6 por ciento tenían una edad menor 40 años y el 6.3 por ciento eran mayores de 60 años de edad

Gráfico 2. Perfil inmunohistoquímico del cáncer de mama en mujeres tratadas en el Instituto Oncológico y Especialidades del Nordeste, San Francisco de Macorís, Prov. Duarte, República Dominicana, mayo 2015-mayo 2020, según edad.



Fuente: tabla 1

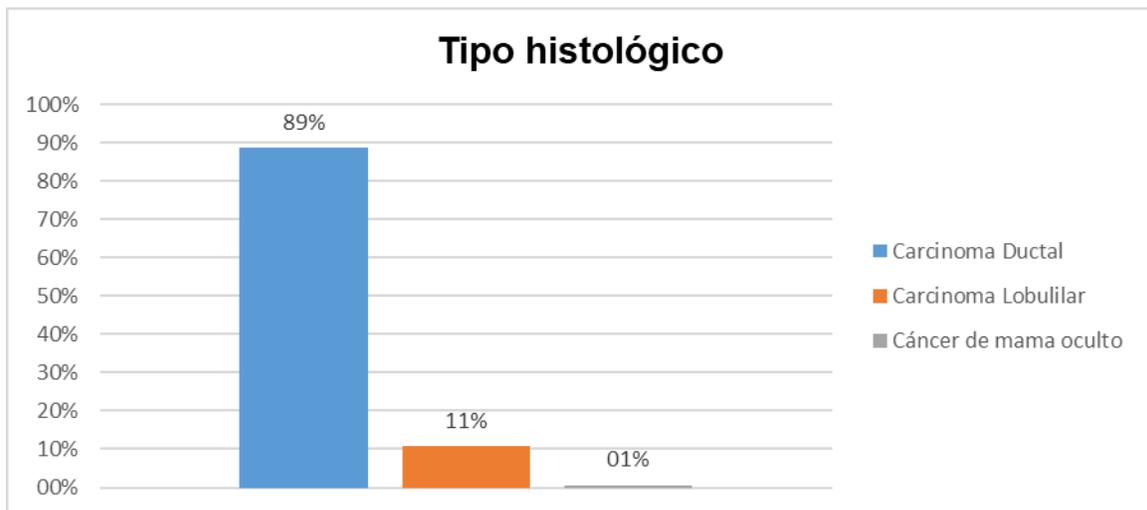
Tabla 2. Perfil inmunohistoquímico del cáncer de mama en mujeres tratadas en el Instituto Oncológico y Especialidades del Nordeste, San Francisco de Macorís, Prov. Duarte, República Dominicana, mayo 2015-mayo 2020, según tipo histológico

Tipo histológico	Frecuencia	%
Carcinoma Ductal Infiltrante	353	88.6
Carcinoma Lobulillar Infiltrante	42	10.5
Cáncer de mama oculto	2	0.6
Carcinoma Inflamatoria	1	0.3
Total	398	100.0

Fuente: expedientes clínicos

En el 88.6 por ciento de los tipos histológicos, el 88.6 por ciento fue carcinoma Ductal infiltrante, el 10.8 por ciento fue carcinoma lobulillar y el 0.6 por ciento de fue de Cáncer de mama oculto

Gráfico 3. Perfil inmunohistoquímico del cáncer de mama en mujeres tratadas en el Instituto Oncológico y Especialidades del Nordeste, San Francisco de Macorís, Prov. Duarte, República Dominicana, mayo 2015-mayo 2020, según tipo histológico



Fuente: Tabla 2

Tabla 3. Perfil inmunohistoquímico del cáncer de mama en mujeres tratadas en el Instituto Oncológico y Especialidades del Nordeste, San Francisco de Macorís, Prov. Duarte, República Dominicana, mayo 2015- mayo 2020, según factores inmunohistoquímicos

Factores Inmunohistoquímicos	Positivo	%	Negativo	%
Receptor Estrógeno	318	79.9	80	20.1
Receptor Progesterona	265	66.6	113	33.4
Her 2 Neu	159	39.9	239	60.1
P53	290	72.9	108	27.1
KI-67	<14%	%	>14%	%
	186	53.3	112	46.7

Fuente: expedientes clínicos

En los factores inmunohistoquímicos positivos, el 79.9 por ciento de los casos correspondieron al receptor estrógeno positivo y el 66.6 a receptores de progesterona, en el Her2neu el 60.1 por ciento fue negativo en los factores negativos, el p53 estuvo mutado en el 72.9 por ciento de los casos. En cuanto el Ki-67 el 53.3 por ciento de los casos estuvo <14 por ciento.

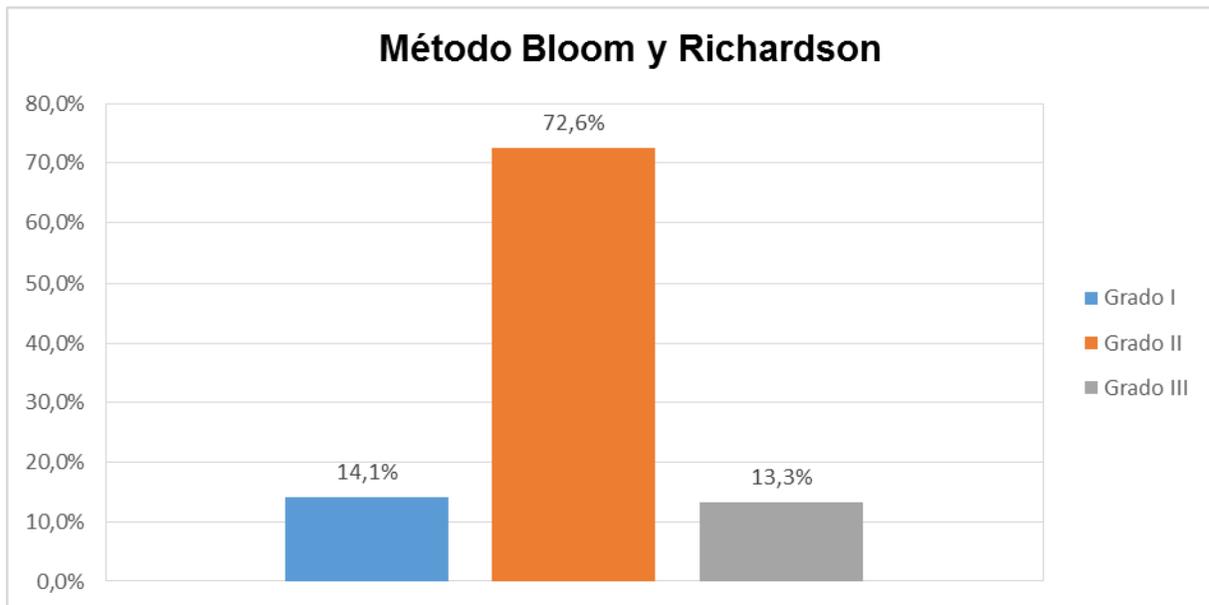
Tabla 4. Perfil inmunohistoquímico del cáncer de mama en mujeres tratadas en el Instituto Oncológico y Especialidades del Nordeste, San Francisco de Macorís, Prov. Duarte, República Dominicana, mayo 2015-mayo 2020, según Método Bloom y Richardson.

Método Bloom y Richardson	Frecuencia	%
Grado I	56	14.1
Grado II	289	72.6
Grado III	53	13.3
Total	398	100.0

Fuente: expedientes clínicos

El 72.6 por ciento de los métodos correspondieron al Grado II, el 14.4 por ciento de grado I y el 13.3 por ciento, grado III.

Gráfico 4. Perfil inmunohistoquímico del cáncer de mama en mujeres tratadas en el Instituto Oncológico y Especialidades del Nordeste, San Francisco de Macorís, Prov. Duarte, República Dominicana, mayo 2015-mayo 2020. Según Método Bloom y Richardson.



Fuente: tabla 4

Tabla 5. Perfil inmunohistoquímico del cáncer de mama en mujeres tratadas en el Instituto Oncológico y Especialidades del Nordeste, San Francisco de Macorís, Prov. Duarte, República Dominicana, mayo 2015-mayo 2020, según estadios.

Estadios	Frecuencia	%
Estadio I	63	15.8
Estadio II-A	82	20.6
Estadio II-B	137	34.4
Estadio III-A	33	8.3
Estadio III-B	41	10.3
Estadio III-C	25	6.3
Estadio IV	17	4.3
Total	398	100.0

Fuente: expedientes clínicos

Haciendo referencia a los estadios, el 34.4 por ciento de los pacientes tuvieron un estadio II B, el 20.6 por ciento tuvieron un estadio II A, el 15.8 por ciento, un estadio I, el 10.3 por ciento un estadios III-B, el 8.3 por ciento un Estadio III-A, el 6.3 por ciento un estadio III-C y el 4.3 por ciento un estadio IV

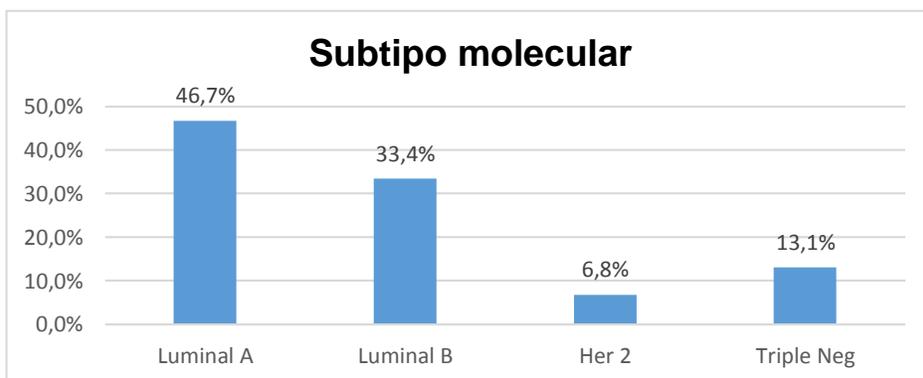
Tabla 6. Perfil inmunohistoquímico del cáncer de mama en mujeres tratadas en el Instituto Oncológico y Especialidades del Nordeste, San Francisco de Macorís, Prov. Duarte, República Dominicana, mayo 2015-mayo 2020, según subtipo molecular

Subtipo molecular	Frecuencia	%
Luminal A	186	46.7
Luminal B	133	33.4
Her 2	27	6.8
Triple Neg	52	13.1
Total	398	100.0

Fuentes: expedientes clínicos

En el subtipo molecular, el 46.7 por ciento de los pacientes tuvieron un subtipo molecular Luminal A, el 33.4 por ciento tuvo un Luminal B, el 13.1 por ciento tuvo triple Neg y el 6.8 por ciento tuvo Her2.

Gráfico 7. Perfil inmunohistoquímico del cáncer de mama en mujeres tratadas en el Instituto Oncológico y Especialidades del Nordeste, San Francisco de Macorís, Prov. Duarte, República Dominicana, mayo 2015-mayo 2020, según Subtipo Molecular.



Fuente: tabla 6

Tabla 7. Perfil inmunohistoquímico del cáncer de mama en mujeres tratadas en el Instituto Oncológico y Especialidades del Nordeste, San Francisco de Macorís, Prov. Duarte, República Dominicana, mayo 2015-mayo 2020, correlación del Perfil inmunohistoquímico con la edad.

IHQ	Relación	≤40		41-50		51-60		>60		Total	
		Frec.	%	Frec	%	Frec	%	FREC	%	Frec.	%
Receptores de Estrógeno	Positivo	85	21.4	121	30.4	94	23.6	18	4.5	318	79.9
	Negativo	21	5.3	13	3.3	39	9.8	7	1.8	80	20.1
Receptores de Progesterona	Positivo	91	22.9	76	19.1	81	20.4	17	4.3	265	66.6
	Negativo	15	3.8	58	14.6	52	13.1	8	2.0	133	33.4
Her2neu	Positivo	38	9.5	51	12.8	48	12.1	22	5.5	159	39.9
	Negativo	68	17.1	83	20.9	85	21.4	3	0.8	239	60.1
Ki-67	<14%	26	6.5	81	20.4	56	14.1	23	5.8	186	46.7
	>14%	80	20.1	53	13.3	77	19.3	2	0.5	212	53.3
P53	Positivo	102	25.6	94	23.6	76	19.1	18	4.5	290	72.9
	Negativo	4	1.0	40	10.1	57	14.3	7	1.8	108	27.1

Fuente: expedientes clínicos . IHQ: Inmunohistoquímica, Frec.: Frecuencia, Ca.:Carcinoma

El 23.6 por ciento de las pacientes con receptores de estrógeno positiva tenían pertenecían al grupo etarea de 51-60 mayor años, el 30.4 por ciento una edad de 41-50 años, el 21.4 por ciento una edad menor o igual a 40 años.

El 22.9 por ciento de los pacientes con receptores de progesterona positivo tenían menos o igual a 40 años.

El 21.4 por ciento de las pacientes fueron Her2neu negativa entre las edades de 51-60 años, mientras que el 20.9 por ciento resultó con Her2neu negativo en el grupo etareo de 41-50 años.

El 20.4 por ciento de las pacientes menor de un 14% de Ki-67, tenían una edad de 41-50 años. El 20.1 de las pacientes tenían un Ki-67 mayor a 14 por ciento en la menores de 40 años.

El 25.6 por ciento de las pacientes con proteína P53 (D07) positivas tenían una edad menores de 40 años, el 23.6 por ciento de 41-50 años, el 19.1 por ciento de 51-60 años.

Tabla 8. Perfil inmunohistoquímico del cáncer de mama en mujeres tratadas en el Instituto Oncológico y Especialidades del Nordeste, San Francisco de Macorís, Prov. Duarte, República Dominicana, mayo 2015-mayo 2020. Correlación del Perfil inmunohistoquímico con el estadio clínico.

IHQ	Relación	Ductal Infiltrante		Lobulillar Infiltrante		Primario Oculto		Ca. Inflamatorio		Total	
		Frec.	%	Frec.	%	Frec.	%	Frec.	%	Frec.	%
Receptores de Estrogeno	Positivo	276	69.3	42	10.6	0	0.0	0	0.0	318	79.9
	Negativo	77	19.3	0	0.0	2	0.5	1	0.3	80	20.1
Receptores de Progesterona	Positivo	237	59.5	28	7.0	0	0.0	0	0.0	265	66.6
	Negativo	116	29.1	14	3.5	2	0.5	1	0.3	133	33.4
Her2neu	Positivo	122	30.7	36	9.0	1	0.3	0	0.0	159	39.9
	Negativo	231	58.0	6	1.5	1	0.3	1	0.3	239	60.1
Ki-67	<14%	177	44.5	9	2.3	0	0.0	0	0.0	186	46.7
	>14%	176	44.2	33	8.3	2	0.5	1	0.3	212	53.3
P53	Positivo	182	45.7	106	26.6	2	0.5	0	0.0	290	72.9
	Negativo	64	16.1	42	10.6	0	0.0	2	0.5	108	27.1

Fuente: expedientes clínicos . IHQ: Inmunohistoquímica, Frec.: Frecuencia, Ca.:Carcinoma

El 69.3 por ciento de los pacientes positivo con receptores de estrógeno según su tipo histológico fue carcinoma ductal infiltrante, el 10.6 por ciento carcinomas lobulillar infiltrante.

El 59.5 por ciento de las pacientes con receptor de progesterona positivo según su tipo histológico fue de carcinoma ductal infiltrante y el 7.0 por ciento carcinomas lobulillar infiltrante, mientras que el 29.1 por ciento en el cáncer ductal infiltrante resultó negativo para receptores de progesterona.

El 58.0 por ciento de las pacientes con HER 2 NEU fue negativo para el carcinoma Ductal infiltrante y el 30.7 por ciento positivo.

El 44.5 por ciento de las pacientes con cáncer mama con el KI-67 menor de 14% comprendieron un tipo histológico de carcinoma ductal, así como el 44.2 por ciento resultó mayor de 14 por ciento en el mismo grupo histológico.

El 45.7 por ciento de las pacientes con cáncer mama con la proteína P53 D07 positivo correspondieron un tipo histológico de carcinoma ductal infiltrante, el 26.6 por ciento positivo en carcinoma lobulillar.

Tabla 9. Perfil inmunohistoquímico del cáncer de mama en mujeres tratadas en el Instituto Oncológico y Especialidades del Nordeste, San Francisco de Macorís, Prov. Duarte, República Dominicana, mayo 2015-mayo 2020. Correlación del Perfil inmunohistoquímico con la Escala de Bloom-Richardson.

IHQ	Relación	Grado I		Grado II		Grado III		Total	
		Frec.	%	Frec.	%	Frec.	%	Frec.	%
Receptores de Estrogeno	Positivo	40	10.1	258	64.8	20	5.0	318	79.9
	Negativo	16	4.0	31	7.8	33	8.3	80	20.1
Receptores de Progesterona	Positivo	39	9.8	173	43.5	53	13.3	265	66.6
	Negativo	17	4.3	116	29.1	0	0.0	133	33.4
Her2neu	Positivo	17	4.3	129	32.4	13	3.3	159	39.9
	Negativo	39	9.8	160	40.2	40	10.1	239	60.1
Ki-67	<14%	7	1.8	172	43.2	7	1.8	186	46.7
	>14%	49	12.3	117	29.4	46	11.6	212	53.3
P53	Positivo	38	9.5	212	53.3	40	10.1	290	72.9
	Negativo	18	4.5	77	19.3	13	3.3	108	27.1

Fuente: expedientes clínicos *IHQ: Inmunohistoquímica, Frec.: Frecuencia,*

Según la correlación del Método Bloom y Richardson con el Receptor Estrógeno positivo de las pacientes con cáncer de mama el 64.8 por ciento comprendieron grado II, el 8.3 por ciento grado III y el 10.1 por ciento grado I.

Según la correlación del Método Bloom y Richardson con el Receptor progesterona positivo de las pacientes con cáncer de mama solo el 43.5 por ciento comprendieron grado II, el 29.1 por ciento grado II, pero en Receptores de progesterona negativo y el 9.8 por ciento al grado I en receptores progesterona positivos.

Según la correlación del Método Bloom y Richardson con el HER 2 NEU positivo de las pacientes con cáncer de mama el 32.4 por ciento comprendieron grado II, el 40.2 por ciento grado II Her2neu negativo y el 10.1 por ciento grado III en receptores de progesterona negativo

Según la correlación del Método Bloom y Richardson con el *KI67* positivo menor de 14% de las pacientes con cáncer de mama solo el 43.2 por ciento comprendieron grado II, el 29.4 por ciento grado II en KI-67 mayor de 14%.

Según la correlación del Método Bloom y Richardson con proteína P53 D07 positivo las pacientes con cáncer de mama en el 53 por ciento comprendieron grado II.

Tabla 10. Perfil inmunohistoquímico del cáncer de mama en mujeres tratadas en el Instituto Oncológico y Especialidades del Nordeste, San Francisco de Macorís, Prov. Duarte, República Dominicana, mayo 2015-mayo 2020. Correlación del Perfil inmunohistoquímico con el estadio clínico.

IHQ	Relación	Receptores de Estrogeno		Receptores de Progesterona		Her2neu		Ki-67		p53	
		Pos.	Neg.	Pos.	Neg.	Pos.	Neg.	<14	>14	Pos.	Neg.
EC I	Frec.	14	7	11	10	7	14	6	15	11	10
	%	3.5	1.8	2.8	2.5	1.8	3.5	1.5	3.8	2.8	2.5
EC II A	Frec.	88	15	89	14	67	36	43	60	89	14
	%	22.1	3.8	22.4	3.5	16.8	9.0	10.8	15.1	22.4	3.5
EC IIB	Frec.	30	13	24	19	16	27	19	24	34	9
	%	7.5	3.3	6.0	4.8	4.0	6.8	4.8	6.0	8.5	2.3
EC III A	Frec.	57	12	52	17	34	35	30	39	52	17
	%	14.3	3.0	13.1	4.3	8.5	8.8	7.5	9.8	13.1	4.3
EC III B	Frec.	98	9	76	31	26	81	46	61	76	31
	%	24.6	2.3	19.1	7.8	6.5	20.4	11.6	15.3	19.1	7.8
EC III C	Frec.	5	5	3	7	2	8	5	5	3	7
	%	1.3	1.3	0.8	1.8	0.5	2.0	1.3	1.3	0.8	1.8
EC IV	Frec.	26	19	10	35	7	38	37	8	25	20
	%	6.5	4.8	2.5	8.8	1.8	9.5	9.3	2.0	6.3	5.0
Total	Frec.	318	80	265	133	159	239	186	212	290	108
	%	79.9	20.1	66.6	33.4	39.9	60.1	46.7	53.3	72.9	27.1

Fuente: expedientes clínicos

El 24.6 por ciento de las pacientes con cáncer de mama con el receptor estrógeno positivo correspondió un estadio III B, el 22.1 por ciento estadio II A, el 14.3 por ciento estadio III-A; el 4.8 por ciento de los pacientes con receptores de estrógeno negativo estuvieron en el estadio clínico IV.

El 22.4 por ciento de las pacientes con cáncer de mama con el receptor progesterona positivo correspondió un estadio clínico II A, seguido de un 19.1 por ciento en el III B. En cuanto a los receptores de progesterona negativos el 8.8 se encontro en los estadio clínico IV.

El 16.8 por ciento de las pacientes con cáncer de mama con el *HER 2 NEU* positivo correspondió un estadio II A, el 20.4 por ciento estadio III B.

El KI 67 menor de 14 por ciento se encontro en el estadio clínico III B con un por ciento de 11.6 y en los mayores de 14 por ciento 15.3.

La Proteína P53 D07, el 22.4 por ciento de los pacientes tuvieron en el estadio clínico II A positivo.

Tabla 11. Perfil inmunohistoquímico del cáncer de mama en mujeres tratadas en el Instituto Oncológico y Especialidades del Nordeste, San Francisco de Macorís, Prov. Duarte, República Dominicana, mayo 2015-mayo 2020. Correlación del Subtipos moleculares con la edad.

Subtipo Molecular	≤40		41-50		51-60		>60		Total	%
	Frec.	%	Frec.	%	Frec.	%	Frec.	%		
Luminal A	34	8.5	77	19.3	56	14.1	19	4.8	186	46.7
Luminal B	65	16.3	34	8.5	30	7.5	4	1.0	133	33.4
Her 2	0	0.0	0	0.0	27	6.8	0	0.0	27	6.8
Triple Neg	7	1.8	23	5.8	20	5.0	2	0.5	52	13.1
Total	106	26.6	134	33.7	133	33.4	25	6.3	398	100

Fuente: expedientes clínicos

Frec.: Frecuencia, Pos.: Positivo, Neg.: Negativo

En la correlación del subtipo molecular y la edad, vemos que el 19.3 por ciento de los casos con Luminal A ocurrieron en los pacientes entre las edades de 41-50 años, en el Luminal B el 16.3 por ciento de los casos en los menores o igual a 40 años; el 6.8 por ciento ocurrió en los de 51-60 años con el subtipo Her2 y el 5.8 por ciento los Triples negativo en los de 41-50 años.

Tabla 12. Perfil inmunohistoquímico del cáncer de mama en mujeres tratadas en el Instituto Oncológico y Especialidades del Nordeste, San Francisco de Macorís, Prov. Duarte, República Dominicana, mayo 2015-mayo 2020. Correlación del Subtipos moleculares con el tipo histológico.

Subtipo Molecular	Ductal Infiltrante		Lobulillar Infiltrante		Primario Oculto		Ca. Inflamatorio		Total	%
	Frec.	%	Frec.	%	Frec.	%	Frec.	%		
Luminal A	165	41.5	21	5.3	0	0.0	0	0.0	186	46.7
Luminal B	117	29.4	16	4.0	0	0.0	0	0.0	133	33.4
Her 2	26	6.5	1	0.3	0	0.0	0	0.0	27	6.8
Triple Neg	45	11.3	4	1.0	2	0.5	1	0.3	52	13.1
Total	353	88.7	42	10.6	2	0.5	1	0.3	398	100

Fuente: expedientes clínicos .Frec.: Frecuencia; Pos.: Positivo; Neg.: Negativo; Ca.: Carcinoma

En la correlación del subtipo molecular y el tipo histológico, vemos que el 41.5 por ciento de los casos con Luminal A ocurrieron en los pacientes con Carcinoma Ductal Infiltrante, en el Luminal B el 29.4 por ciento de los casos en pacientes con Carcinoma Ductal Infiltrante; el 6.5 por ciento ocurrió en el mismo tipo con el subtipo Her2 y el 11.3 por ciento los Triples negativo en los de con los pacientes con Carcinoma Ductal Infiltrante.

Tabla 13. Perfil inmunohistoquímico del cáncer de mama en mujeres tratadas en el Instituto Oncológico y Especialidades del Nordeste, San Francisco de Macorís, Prov. Duarte, República Dominicana, mayo 2015-mayo 2020. Correlación del Subtipos moleculares con el Grado de Bloom-Richardson.

Subtipo Molecular	Grado I		Grado II		Grado III		Total	%
	Frec.	%	Frec.	%	Frec.	%		
Luminal A	29	7.3	157	39.4	0	0.0	186	46.7
Luminal B	27	6.8	67	16.8	39	9.8	133	33.4
Her 2	0	0.0	21	5.3	6	1.5	27	6.8
Triple Neg	0	0.0	43	10.8	9	2.3	52	13.1
Total	56	14.1	289	72.6	53	13.3	398	100

Fuente: expedientes clínicos . Frec.: Frecuencia; Pos.: Positivo; Neg.: Negativo

En la correlación del subtipo molecular y el grado de Bloom-Richardson, vemos que el 39.4 por ciento de los casos con Luminal A ocurrieron en los pacientes con Grado II, en el Luminal B el 16.8 por ciento de los casos en pacientes con Grado II; el 5.3 por ciento ocurrió en el mismo grado con el subtipo Her2 y el 10.8 por ciento los Triples negativo en los de con los pacientes con Grado II

Tabla 13. Perfil inmunohistoquímico del cáncer de mama en mujeres tratadas en el Instituto Oncológico y Especialidades del Nordeste, San Francisco de Macorís, Prov. Duarte, República Dominicana, mayo 2015-mayo 2020. Correlación del Subtipos moleculares con el estadio clínico.

IHQ	Luminal A		Luminal B		Her2		Triple Negativo		Total	
	Frec.	%	Frec.	%	Frec.	%	Frec.	%	Frec.	%
EC I	11	2.8	5	1.3	3	0.8	2	0.5	21	5.3
EC IIA	20	5.0	16	4.0	2	0.5	5	1.3	43	10.8
EC II B	45	11.3	35	8.8	5	1.3	18	4.5	103	25.9
EC III A	31	7.8	19	4.8	8	2.0	11	2.8	69	17.3
EC III B	46	11.6	40	10.1	7	1.8	14	3.5	107	26.9
EC III C	5	1.3	3	0.8	1	0.3	1	0.3	10	2.5
EC IV	28	7.0	15	3.8	1	0.3	1	0.3	45	11.3
Total	186	46.7	133	33.4	27	6.8	52	13.1	398	100.0

Fuente: expedientes clínicos *IHQ: Inmunohistoquímica, EC:Estadio Clínico Frec.: Frecuencia, Pos.: Positivo, Neg.: Negativo*

En la correlación del subtipo molecular y el estadio clínico, vemos que el 11.6 por ciento de los casos con Luminal A ocurrieron en los pacientes con estadio clínico III B, en el Luminal B el 10.1 por ciento de los casos en pacientes con estadio clínico III B; el 2.0 por ciento ocurrió en el mismo grado con estadio clínico III A y el 4.5 por ciento los Triples negativo en los de con los pacientes con estadio clínico II B.

VIII. DISCUSIÓN

Una vez obtenidos los resultados, procedemos a realizar las comparaciones de estudios del perfil inmunohistoquímico del cáncer de mama en mujeres tratadas en el Instituto Oncológico y Especialidades del Nordeste, San Francisco de Macorís, Prov. Duarte, República Dominicana, mayo 2015-mayo 2020.

Durante el período de mayo 2015 a mayo 2020, asistieron un total de 378,000 pacientes de las cuales 398, para un 0.1 por ciento, fueron cáncer de mama.

El 33.7 por ciento de los pacientes tenían edades comprendidas entre los 41-50 años de edad, en el estudio de Gabriel Pérez-Rodríguez en México, el grupo de edad con mayor incidencia fue el de 51-60 con 31 por ciento, en el grupo de edad de 41-50 años fue de 27 por ciento.

En el 88.6 por ciento de los tipos histológicos, el 88.6 por ciento fue carcinoma Ductal infiltrante, en todos los documentos se establece que la variante histológica mas frecuentes es el Carcinoma Ductal Infiltrante con un 80 por ciento, siendo algo relativo al encontrado.

En los factores inmunohistoquímicos positivos, el 79.9 por ciento de los casos correspondieron a los receptores de estrógeno positivo y el 66.6 a receptores de progesterona positivo, en el Her2neu el 60.1 por ciento fue negativo en los factores negativos, el p53 estuvo mutado en el 72.9 por ciento de los casos. En cuanto el Ki-67 el 53.3 por ciento de los casos estuvo <14 por ciento. En el estudio de Mendoza del Pila et als de Perú, nos da los hallazgos algo diferentes a los que encontramos Receptores de Estrógeno positivos un 50.8 por ciento, Receptores de Progesterona Negativo 55.4 por ciento, Her2neu 76.9 por ciento fue negativo. Es indispensable hoy

día conocer el estatus de estos factores con la finalidad de definir el tratamiento de las pacientes.

El 72.6 por ciento de los métodos correspondieron al Grado II. Estos factores pronósticos definen la extensión microscópica de la enfermedad y su análisis permite clasificar las pacientes a través de una relación directa entre su aumento y el aumento del riesgo de aparición de recidivas tumorales.

El estadio clínico IIB fue el más frecuente con un 34.4 por ciento. El uso de campañas de concienciación y las facilidades de tamizaje que hoy en día tenemos ha conllevado a que cada día disminuya el estadiaje clínico en que encontramos los pacientes.

En el subtipo molecular, el 46.7 por ciento de los pacientes tuvieron un subtipo molecular Luminal A, siendo muy similar a lo encontrado por Virma Robledo et al donde obtuvieron 42.5 por ciento de Luminal A. En todos los textos encontramos que el Luminal A es el más frecuente de todos, constituyendo de un 50-60 por ciento.

Al correlacionar la edad con el perfil inmunohistoquímico encontramos que las pacientes con receptores de estrógeno positiva tenían un 30.4 por ciento en el grupo de edad de 41-50 años, el 22.9 por ciento de los pacientes con receptores de progesterona positivo tenían menos o igual a 40 años. El 21.4 por ciento de las pacientes fueron Her2neu negativa entre las edades de 51-60 años; el 20.4 por ciento de las pacientes menor de un 14% de KI-67, tenían una edad de 41-50 años. El 25.6 por ciento de las pacientes con proteína P53 (D07) positivas tenían una edad menor de 40 años. Es interesante ver como, primero el número casos en edades por debajo de los 50 años

Al correlacionar el perfil inmunohistoquímico con el tipo histológico vemos que el 69.3 por ciento de los pacientes con receptores de estrógeno positivo según su tipo histológico fue carcinoma ductal infiltrante, el 10.6 por ciento carcinomas lobulillar infiltrante. El 59.5 por ciento de las pacientes con receptor de progesterona positivo según su tipo histológico fue de carcinoma ductal infiltrante y el 7.0 por ciento carcinomas lobulillar infiltrante, mientras que el 29.1 por ciento en el cáncer ductal infiltrante resultó negativo para receptores de progesterona. El 58.0 por ciento de las

pacientes con HER 2 NEU fue negativo para el carcinoma Ductal infiltrante y el 30.7 por ciento positivo. El 44.5 por ciento de las pacientes con cáncer mama con el KI-67 menor de 14% comprendieron un tipo histológico de carcinoma ductal, así como el 44.2 por ciento resultó mayor de 14 por ciento en el mismo grupo histológico. El 45.7 por ciento de las pacientes con cáncer mama con la proteína P53 D07 positivo correspondieron un tipo histológico de carcinoma ductal infiltrante, el 26.6 por ciento positivo en carcinoma lobulillar.

Según la correlación del Método Bloom y Richardson con el Receptor Estrógeno positivo de las pacientes con cáncer de mama el 64.8 por ciento comprendieron grado II, el 8.3 por ciento grado III y el 10.1 por ciento grado I.

Según la correlación del Método Bloom y Richardson con el Receptor progesterona positivo de las pacientes con cáncer de mama solo el 43.5 por ciento comprendieron grado II, el 29.1 por ciento grado II, pero en Receptores de progesterona negativo y el 9.8 por ciento al grado I en receptores progesterona positivos.

Según la correlación del Método Bloom y Richardson con el HER 2 NEU positivo de las pacientes con cáncer de mama el 32.4 por ciento comprendieron grado II, el 40.2 por ciento grado II Her2neu negativo y el 10.1 por ciento grado III en receptores de progesterona negativo

Según la correlación del Método Bloom y Richardson con el *KI67* positivo menor de 14% de las pacientes con cáncer de mama solo el 43.2 por ciento comprendieron grado II, el 29.4 por ciento grado II en KI-67 mayor de 14%.

Según la correlación del Método Bloom y Richardson con proteína P53 D07 positivo las pacientes con cáncer de mama en el 53 por ciento comprendieron grado II.

El 24.6 por ciento de las pacientes con cáncer de mama con el receptor estrógeno positivo correspondió un estadio III B, el 22.1 por ciento estadio II B, el 14.3 por ciento estadio III-A; el 4.8 por ciento de los pacientes con receptores de estrógeno negativo estuvieron en el estadio clínico IV.

El 22.4 por ciento de las pacientes con cáncer de mama con el receptor progesterona positivo correspondió un estadio clínico II B, seguido de un 19.1 por

ciento en el III B. En cuanto a los receptores de progesterona negativos el 8.8 se encontró en los estadio clínico IV.

El 16.8 por ciento de las pacientes con cáncer de mama con el *HER 2 NEU* positivo correspondió un estadio II B, el 20.4 por ciento estadio III B.

El KI 67 menor de 14 por ciento se encontro en el estadio clínico III B con un por ciento de 11.6 y en los mayores de 14 por ciento 15.3.

La Proteína P53 D07, el 22.4 por ciento de los pacientes tuvieron en el estadio clínico II B positivo.

En la correlación del subtipo molecular y la edad, vemos que el 19.3 por ciento de los casos con Luminal A ocurrieron en los pacientes entre las edades de 41-50 años, en el Luminal B el 16.3 por ciento de los casos en los menores o igual a 40 años; el 6.8 por ciento ocurrió en los de 51-60 años con el subtipo Her2 y el 5.8 por ciento los Triples negativo en los de 41-50 años.

En la correlación del subtipo molecular y el tipo histológico, vemos que el 41.5 por ciento de los casos con Luminal A ocurrieron en los pacientes con Carcinoma Ductal Infiltrante, en el Luminal B el 29.4 por ciento de los casos en pacientes con Carcinoma Ductal Infiltrante; el 6.5 por ciento ocurrió en el mismo tipo con el subtipo Her2 y el 11.3 por ciento los Triples negativo en los de con los pacientes con Carcinoma Ductal Infiltrante.

En la correlación del subtipo molecular y el grado de Bloom-Richardson, vemos que el 39.4 por ciento de los casos con Luminal A ocurrieron en los pacientes con Grado II, en el Luminal B el 16.8 por ciento de los casos en pacientes con Grado II; el 5.3 por ciento ocurrió en el mismo grado con el subtipo Her2 y el 10.8 por ciento los Triples negativo en los de con los pacientes con Grado II

En la correlación del subtipo molecular y el estadio clínico, vemos que el 11.6 por ciento de los casos con Luminal A ocurrieron en los pacientes con estadio clínico III B, en el Luminal B el 10.1 por ciento de los casos en pacientes con estadio clínico III B; el 2.0 por ciento ocurrió en el mismo grado con estadio clínico III A y el 4.5 por ciento los Triples negativo en los de con los pacientes con estadio clínico II B.

IX. CONCLUSIONES.

Analizados y discutidos los resultados se ha llegado a las siguientes conclusiones:

1. El 33.7 por ciento de los pacientes tenían edades comprendidas entre los 41-50 años de edad
2. En el 88.6 por ciento de los tipos histológicos, el 88.6 por ciento fue carcinoma Ductal, el 10.8 por ciento fue carcinoma lobulillar
3. En los factores inmunohistoquimicos positivos, el 79.9 por ciento de los casos correspondieron al recepto estrógeno
4. El 72.6 por ciento de los métodos correspondieron al método Bloom y Richardson, el 14.4 por ciento de grado I
5. Haciendo referencia a los estadios, el 34.4 por ciento de los pacientes tuvieron un estadio II-A
6. En el subtipo molecular, el 46.7 por ciento de los pacientes tuvieron un subtipo molecular Luminal A
7. El 22.8 por ciento de las pacientes positiva con receptor estrógeno tenían una edad mayor de >60 años
8. El 21.9 por ciento de las pacientes positiva con 2 HER 2/ NEU, tenían una edad mayor de >61 años
9. El 17.7 por ciento de las pacientes menor de un 10% de KI-67, tenían una edad de 41-50 años
10. El 22.9 por ciento de las pacientes positivas con proteína P53 (D07)
11. El 64.1 por ciento de los pacientes positivo con receptor estrógeno según su tipo histológico fue carcinoma ductal, el 4.8 por ciento carcinomas lobulillar.

- 12.El 65.2 por ciento de las pacientes con receptor de progesterona positivo según su tipo histológico fue de carcinoma ductal y el 4.8 por ciento carcinomas lobulilla.
- 13.El 31.6 por ciento de las pacientes con HER 2 NEU positivo según su tipo histológico fue carcinoma Ductal infiltrante.
- 14.El 29.5 por ciento de las pacientes con cáncer mama con el KI67 menor de 14 por ciento comprendieron un tipo histológico de carcinoma ductal infiltrante
- 15.El 54.6 por ciento de las pacientes con cáncer mama con la proteína P53 D07 positivo correspondieron un tipo histológico de carcinoma ductal infiltrante.
- 16.Según la correlación del Método Bloom y Richardson con el Receptor Estrógeno positivo de las pacientes con cáncer de mama solo el 25.0 por ciento comprendieron grado II, el 16.6 por ciento grado III y el 16.9 por ciento grado I.
17. Según la correlación del Método Bloom y Richardson con el Receptor progesterona positivo de las pacientes con cáncer de mama solo el 24.6 por ciento comprendieron grado II, el 16.9 por ciento grado I y el 10.6 por ciento grado III.
- 18.Según la correlación del Método Bloom y Richardson con el C ERBB 2 HER 2 NEU CB11 positivo de las pacientes con cáncer de mama solo el 14.5
- 19.Según la correlación del Método Bloom y Richardson con el *KI67* positivo menor de <10% de las pacientes con cáncer de mama solo el 25.9
20. Según la correlación del Método Bloom y Richardson con proteína PF3 D07 positivo las pacientes con cáncer de mama solo el 17.0 por ciento comprendieron grado II, y el 8.4 por ciento grado II, III.
- 21.El 18.7 por ciento de las pacientes con cáncer de mama con el receptor estrógeno positivo correspondió un estadio II-
- 22.El 18.7 por ciento de las pacientes con cáncer de mama con el receptor progesterona positivo correspondió un estadio II-B.
- 23.El 14.8 por ciento de las pacientes con cáncer de mama con el *HER 2 NEU* positivo correspondió un estadio I, el 2.1 por ciento estadio II-A, el 4.3 por ciento estadio II-B

24. Según la cruzada estadios KI 67, el 12.3 por ciento de los pacientes tuvieron un estadio I
25. Según la cruzada Estadios Proteína P53 D07, el 20.8 por ciento de los pacientes tuvieron un Estadio I positivo.

Ante los datos obtenidos concluimos que el perfil inmunohistoquímico de las pacientes con cáncer de mama es similar al de otros estudios. Más de la mitad, fueron receptores estrogénicos positivos por lo tanto sensibles a manipulación hormonal, un quinto de casos expresan Her3neu, por ende candidatas a recibir tratamiento con anticuerpo monoclonal y un tercio fue triple negativo.

X. RECOMENDACIONES

1. Extender este estudio con la finalidad de valorar la sobrevida de los pacientes según el subtipo molecular, valoración de las respuesta a los tratamientos en sus diferentes etapas.
2. Continuar con los programas de cribado para cáncer de mama, entrenando mas personal en esta área exclusivamente.
3. Consolidar las informaciones de los pacientes en el expediente cuando se realice un procedimiento o tratamiento externo a la institución.
4. Facilitar el costo de los estudios de inmunohistoquímica a los pacientes.

XI. REFERENCIAS

1. Gabriel Pérez-Rodríguez. Prevalence of breast cancer sub-types by immunohistochemistry in patients in the Regional General Hospital 72, Instituto Mexicano del Seguro Social Cirugía y Cirujanos (English Edition), Volume 83, Issue 3, May–June 2015, Pages 193-198.
2. Camacho R, Rubio MC, Rodríguez R, Pérez I, Valdés Z, Sánchez I. Guía de diagnóstico y tratamiento de Cáncer de Mama. Versión Electrónica. Rev. Chilena de Cirugía. Enero 2012.
3. Lee C, Dershaw D, Kopans D, Evans P, Monsees B, Monticciolo D et al. (2010) Breast Cancer Screening with Imaging: Recommendations from the Society of Breast Imaging and the ACR on the use of Mammography, Breast MRI, Breast Ultrasound, and other Technologies for the Detection of Clinically Occult Breast Cancer. J Am Coll Radiol. 7(1):18-27.
4. Louredo Méndez, Ángel Martín Dónde encontrar "Valor pronóstico de los factores clínicos e inmunohistoquímicos en la recidiva precoz del carcinoma ductal infiltrante de mama" (2015). Recuperado de https://www.todostuslibros.com/libros/valor-pronostico-de-los-factores-clinicos-e-inmunohistoquimicos-en-la-recidiva-precoz-del-carcinoma-ductal-infiltrante-de-mama_978-84-669-2066-7
5. José María González Ortega, Mario Miguel Morales Wong, Zoraida López Cuevas, Marilín Díaz Valdéz I. Factores pronósticos del cáncer de mama. Revista Cubana de Cirugía 2016 :50(1):130-138
6. María Eva Pérez López. Correlación de factores pronósticos clásicos con parámetros inmunohistoquímicos y subtipos tumorales en mujeres afectadas por cáncer de mama, (2016). Recuperado de <https://dialnet.unirioja.es/servlet/tesis?codigo=109633>
7. Francisco Acevedo , Mauricio Camus, Catalina Vial, Sergio Panay , Marcelo Abarca4 , Francisco Domínguez y César Sánchez. Inmunohistoquímica convencional como predictor de respuesta y sobrevida en pacientes con cáncer de mama tratadas con quimioterapia preoperatoria. Experiencia de un centro. Rev Med Chile 2015; 143: 724-732

8. Vilma E Rebolledo-P, Nino Ferri N, Aldo Reigosa-Y, Eduardo Caleiras-P, Yolima Fernández-R. Perfil Inmunohistoquímico y la caracterización molecular del carcinoma de mama en una población venezolana.
9. Hugo Torres Rodríguez; Correlación histopatológica de hallazgos radiológicos BI-RADS 4, 5 y 6 Departamento de Imagen Mamaria, Hospital General de México, del 1 de octubre de 2010 al 30 de septiembre del 2011.
10. Mendoza cuentas; Prevalencia de lesiones mamarias diagnosticadas por mamografía digital en pacientes del Hospital Naval Periodo Enero 2013-2014
11. Ana María MD: Cáncer de mama en mujeres menores de 35 años. correlación de los hallazgos radiológicos y patológicos. resultados preliminares postgrado de radiodiagnóstico e imagen universidad central del ecuador 2013.
12. Fernando Pizarro Rodríguez; RES0133 Hallazgos en imagen de la enfermedad de Paget de la mama 2012
13. Harris LN, Ismaila N, McShane LM, et al. Use of Biomarkers to Guide Decisions on Adjuvant Systemic Therapy for Women With Early-Stage Invasive Breast Cancer: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline. *J Clin Oncol.* 2016;34(10):1134-50.
14. Almagro E, Gonzalez CS, Espinosa E. Factores pronósticos en cáncer de mama precoz. *Med Clin (Barc).* 2016;146(4):167-71.
15. Duffy MJ, Harbeck N, Nap M, et al. Clinical use of biomarkers in breast cancer: Updated guidelines from the European Group on Tumor Markers (EGTM). *Eur J Cancer.* 2017;75:284-98.
16. Van Poznak C, Somerfield MR, Bast RC, et al. Use of Biomarkers to Guide Decisions on Systemic Therapy for Women With Metastatic Breast Cancer: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline. *J Clin Oncol.* 2015;33(24):2695-704.
17. Marshall EM, Bertaut A, Desmoulins I, et al. Prognostic Factors of Survival among Women with Metastatic Breast Cancer and Impact of Primary or Secondary Nature of Disease on Survival: A French Population-Based Study. *Breast J.* 2017;23(2):138-45.

18. Kim HS, Kacew S, Lee BM. Genetic and epigenetic cancer chemoprevention on molecular targets during multistage carcinogenesis. *Arch Toxicol.* 2016;90(10):2389-404.
19. Miguel Alejandro Leucona Rodríguez y Alejandra Guerrero Álvarez. *Medicina General. Diagnóstico en Oncología* | booksmedicos [Internet]. booksmedicos. 2020 [cited 8 October 2020]. Available from: <https://booksmedicos.org/medicina-general-diagnostico-en-oncologia/>
20. Patricia Martínez Fernández y Francisca Gómez Oliver. *cáncer de mama: marcadores y farmacoterapia.* 2018. Facultad De Farmacia Universidad Complutense. Recuperado de. <http://147.96.70.122/Web/TFG/TFG/Memoria/PATRICIA%20MARTINEZ%20FERNANDEZ.pdf>
21. Christopher AF, Kaur RP, Kaur G, et al. MicroRNA therapeutics: Discovering novel targets and developing specific therapy. *Perspect Clin Res.* 2016;7(2):68-74.
22. *Medicina general. Diagnóstico en oncología* [Internet]. Tienda.elsevierhealth.com. 2020 [cited 8 October 2020]. Available from: <https://tienda.elsevierhealth.com/medicina-general-diagnostico-en-oncologia-9788490228326.html>
23. Morera L, Lübbert M, Jung M. Targeting histone methyltransferases and demethylases in clinical trials for cancer therapy. *Clin Epigenetics.* 2016;8:57.
24. Stefansson OA, Moran S, Gomez A, et al. A DNA methylation-based definition of biologically distinct breast cancer subtypes. *Mol Oncol.* 2015;9(3):555-68.
25. Fitzgibbons PL, Page DL, Weaver D, Thor AD, Allred DC, Clark GM. Prognostic factors in breast cancer. College of American Pathologists consensus statement 1999. *Arch Pathol Lab Med.* 2000;124(7):966-978.
26. Colozza M, Cardoso F, Sotiriou C, Larsimont D, Piccart MJ. Bringing molecular prognosis and prediction to the clinic. *Clin Breast Cancer.* 2005;6(1):61-76.
27. Perou CM, Sorlie T, Eisen MB, Van De Rijn M, Jeffrey SS, Rees CA, et al. Molecular portraits of human breast tumors. *Nature.* 2000;406(6797):747-752.

28. Singletary SE, Connolly JL. Breast cancer staging: Working with the sixth edition of the AJCC Cancer Staging Manual. *CA Cancer J Clin.* 2006;56(1):37-47.
29. Carey L, Perou C, Livasy C, Dressler L, Cowan D, Conway K, et al. Race, breast cancer subtypes, and survival in the Carolina breast cancer study. *JAMA.* 2006;295(21):2492-2502.
30. Brenton JD, Carey LA, Ahmed AA, Caldas C. Molecular classification and molecular forecasting of breast cancer: Ready for clinical application? *J Clin Oncol.* 2005;23(29):7350-7360.
31. Hidalgo-Miranda A, Jiménez-Sánchez G. Bases genómicas del cáncer de mama: avances hacia la medicina personalizada. *Salud Pública Mex.* 2009;51(Supl 2):197-207.
32. Reigosa A, Fernández Á, Gutiérrez D, Caleiras E, Hardisson D, Espig H, et al. Expresión de p63 y citoqueratina 5/6 en los diferentes tipos moleculares del carcinoma de mama. *Rev Esp Patol.* 2010;(2)43:79- 85
33. Chen X, Hu H, He L, et al. A novel subtype classification and risk of breast cancer by histone modification profiling. *Breast Cancer Res Treat.* 2016;157(2):267-79.
34. Wiechmann L, Sampson M, Stempel M, Jacks LM, Patil SM, King T, et al. Presenting feature of breast cancer differs by molecular subtype. *Ann Surg Oncol.* 2009;16(10):2705-2710.
35. Callagy G, Cattaneo E, Daigo Y, Happerfield L, Bobrow LG, Pharoah PD, et al. Molecular classification of breast carcinomas using tissue microarrays. *Diagn Mol Pathol.* 2003;12(1):27-
36. Nielsen TO, Hsu FD, Jensen K, Cheang M, Karaca G, Hu Z, et al. Immunohistochemical and clinical characterization of the basal-like subtype of invasive breast carcinoma. *Clin Cancer Res.* 2004;10(16):5367- 5374.
37. Jacquemier J, Ginestier C, Rougemont J, Bardou VJ, Charafe-Jauffret E, Geneix J, et al. Protein expression profiling identifies subclasses of breast cancer and predicts prognosis. *Cancer Res.* 2005;65(3):767-779.

38. Regan MM, Viale G, Mastropasqua MG, Maiorano E, Golouh R, Carbone A, et al. Re-evaluating adjuvant breast cancer trials: Assessing hormone receptor status by immunohistochemical versus extraction assays. *J Natl Cancer Inst.* 2006;98(21):1571-1581.
39. Hernández R, Fernández C, Baptista P. Metodología de la investigación. 4a edición. México: McGraw Hill; 2006
40. Dawson B, Trapp G. Bioestadística médica. 2a edición. México DF: Manual moderno; 1997. 35. Eden P, Ritz C, Rose C, Fernon M, Peterson C. "Good old" clinical markers have similar power in breast cancer prognosis as microarray gene expression profilers. *Eur J Cancer.* 2004;40(12):187-1841.
41. Bitacora médica. Disponible en: URL: <http://blog.bitacoramedica.com/archivo/20725..> Pusztai
42. L, Mazouni C, Anderson K, Wu Y, Symmans WF. Molecular classification of breast cancer: Limitations and potential. *Oncologist.* 2006;11(8):868- 877.
43. Uribe JR, Hernández CA, Menolascino F, Rodríguez JE, Istúriz LM, Márquez ME, et al. Clasificación molecular del cáncer de mama y su correlación clínica. *Rev Venez Oncol.* 2010;22(2):109-116.
44. Ramírez K, Bianchi G. Carcinoma de la mama triple negativo aspectos morfológicos y expresión de Ck 5/6. *Rev Venez Oncol.* 2011;23(1):2-13
45. Denkert C, Kronenwett R, Schlake W, et al. Decentral gene expression analysis for ER+/Her2- breast cancer: results of a proficiency testing program for the EndoPredict® assay. *Virchows Arch.* 2012;460(3):251-9.
46. Martin M, Brase JC, Ruiz A, et al. Prognostic ability of EndoPredict® compared to research-based versions of the PAM50 risk of recurrence (ROR) scores in node-positive, estrogen receptor-positive, and HER2- negative breast cancer. A GEICAM/9906 sub-study. *Breast Cancer Res Treat.* 2016;156(1):81-9
47. Bertucci F, Finetti P, Viens P, et al. EndoPredict® predicts for the response to neoadjuvant chemotherapy in ER-positive, HER2-negative breast cancer. *Cancer Lett.* 2014;355(1):70-5.

48. Buus R, Sestak I, Kronenwett R, et al. Comparison of EndoPredict® and EPclin with OncotypeDx® recurrence score for prediction of risk of distant recurrence after endocrine therapy. *J Natl Cancer Inst.* 2016; 108(11): djw149.
49. Senkus E, Kyriakides S, Ohno S, et al. Primary breast cancer: ESMO Clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2015;26(Supplement 5):v8-30.
50. Guidelines of the AGO breast committee. 2015. <http://www.ago-online.de/en/guidelines-mamma/march-2015/>
51. Weigelt B, Reis-Filho JS, Swanton C. Genomic analyses to select patients for adjuvant chemotherapy: Trials and tribulations. *Ann Oncol.* 2012;23(suppl. 10):x211-8.
52. Simon RM, Paik S, Hayes DF. Use of archived specimens in evaluation of prognostic and predictive biomarkers. *J Natl Cancer Inst.* 2009;101(21):1446-52
53. Bartlett JMS, Bayani J, Marshall A, et al. Comparing breast cancer multiparameter tests in the OPTIMA prelim trial: No test is more equal than the others. *J Natl Cancer Inst.* 2016;108(9):Pii:djw050.
54. Dubsy P, Brase JC, Jakesz R, et al. The EndoPredict® score provides prognostic information on late distant metastases in ER+/HER2- breast cancer patients. *Br J Cancer.* 2013;109(12):2959-64

X. ANEXOS

XI.1. Cronograma.

Actividades	Tiempo: 2019-2020	
Selección del tema		Junio 2019
Búsqueda de referencias		Julio 2019
Elaboración del anteproyecto		Agosto 2019
Sometimientoy aprobación del anteproyecto		Mayo 2020
Ejecución de las encuestas		
Tabulación y análisis de la información		Junio 2020
Redacción del informe		
Revisión del informe		Agosto 2020
Encuadernación		Septiembre 2020
Presentación		Septiembre 2020

XI.2. Instrumentos de recolección de datos

Pérfil inmunohistoquímico del cáncer de mama en mujeres tratadas en el Instituto Oncológico y Especialidades del Nordeste, San Francisco de Macorís, Prov. Duarte, República Dominicana, mayo 2015-mayo 2020. Correlación del Subtipos moleculares con el estadio clínico.

Formulario: _____ No: _____

Nombre y apellidos de la paciente _____

Provincia de procedencia. _____

Expediente _____ Edad _____

Diagnóstico de histopatológico del tumor

Grado de Diferenciación (Bloom-Richardson) _____

T____N____M____ EC_____

Inmunohistoquímica

Receptores de Estrogenos_____ Receptores de Progesterona_____

Her2neu_____ Ki-67_____

Subtipo Molecular

Luminal A _____

Luminal B _____

Her2 _____

Triple Negativo_____

XI.3. Costos y recursos

Humanos			
Sustentante: uno Asesores: dos Digitadores			
Equipos y materiales	Cantidad	Precio (RD)	Total
Papel bond 20 (8 ½ X 11)	3 resmas	200.00	600.00
Lápices	6 unidades	10.00	60.00
Borras	3 unidades	10.00	30.00
Bolígrafos	6 unidades	30.00	180.00
Sacapuntas	2 unidades	40.00	80.00
Computadora: Hardware: Intel® Core™ i5-2100 3.10 GHz. 4.00 GB RAM. Impresora HP all in one. Software: Microsoft Windows 8. Microsoft Word 2013. IBM SPSS 9. Presentación: Proyector SVGA/HDMI LG. Cartuchos HP 122	2 unidades	1,500.00	3,000.00
Información			
Libros, Revistas, Artículos online Otros documentos			
Económicos			
Inscripción de tesis UNPHU			10,000.00
Papelería (copias)	4		3,400.00
Encuadernación	Informes		13,000.00
Alimentación y Transporte			5,200.00
Antiplagio			3,000.00
Subtotal			38,550
Imprevistos (10%)			3,855
Total			42,405.00

* Los costos totales de la investigación fueron cubierto por el sustentante

Evaluación

Sustentante

Dr. Eduard R. Valdez

Asesores:

Dra. Claridania Rodríguez
(Asesor Metodológico)

Dr. Héctor Ramírez Pimentel
(Asesor de Contenido)

Jurados

Autoridades

Dr. Alvaro Gardner
Jefe de Enseñanza de la Escuela
Nacional de Oncología IOHP

Dr. Julian Marte
Coordinador de la Residencia de
Cirugía Oncológica

Dr. William Duke
Decano de la Facultad de
Ciencias de la salud
UNPHU

Fecha de Presentación: _____

Calificación: _____